

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-209356

(43) 公開日 平成11年(1999) 8月3日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
C07D267/14		C07D267/14	
A61K 31/55	AED	A61K 31/55	AED
	AEE		AEE
C07D243/16	511	C07D243/16	511
281/08		281/08	
審査請求 未請求 請求項の数35 O L (全132頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平10-109869	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22) 出願日	平成10年(1998) 4月20日	(72) 発明者	馬淵 宏 奈良県奈良市あやめ池南7丁目555番地33
(31) 優先権主張番号	特願平9-103138	(72) 発明者	鈴木 伸宏 茨城県つくば市大字谷田部1077番地の50
(32) 優先日	平9(1997) 4月21日	(72) 発明者	三木 隆 大阪市阿倍野区阪南町2丁目1番地7-50 2号
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 朝日奈 忠夫 (外1名)
(31) 優先権主張番号	特願平9-319545		
(32) 優先日	平9(1997) 11月20日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

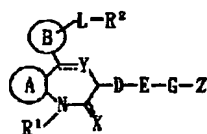
(54) 【発明の名称】 縮合環化合物、その製造法及び剤

(57) 【要約】

【課題】 優れたソマトスタチン受容体作動作用を有する新規縮合環化合物の提供。

【解決手段】 一般式

【化1】

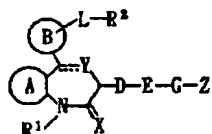


〔A環は芳香族炭化水素又は芳香族複素環; B環は芳香族炭化水素又は芳香族複素環; Zは置換基を有してもよい環又は鎖状炭化水素; R¹はH、炭化水素又は複素環; R²はアミノ; Dは結合手又は2価の炭化水素; Eは結合手、CON(R³)、N(R³)CO、CON(C₆H₄)、CON(C₆H₄)N、N(R³)CON(R³)、N(R³)COO、N(R³)SO₂、COO、N(R³)、O、S、SO又はSO₂(R³、R³、R³、R³、R³及びR³はH又は炭化水素); Gは結合手、2価の炭化水素; Lは2価の基; Xは2個のH、あるいはO又はS; YはN、O、N(R³) (R³はH、炭化水素又はアシル) 又はS(O)n (nは0、1、2) を示す。〕で表される化合物又はその塩。

## 【特許請求の範囲】

## 【化1】

## 【請求項1】 一般式



〔式中、A環は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素又は置換基を有していてもよい芳香族複素環；B環は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素又は置換基を有していてもよい芳香族複素環；Zは置換基を有していてもよい環状基又は置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基；R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基；R²は置換されていてもよいアミノ基；Dは結合手又は置換基を有していてもよい2価の炭化水素基；Eは結合手、 $-\text{CON}(\text{R}')-$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{CO}-$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')-\text{CON}(\text{R}')-$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')-\text{CON}(\text{R}')-\text{CON}(\text{R}')-$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')-\text{CON}(\text{R}')-\text{CON}(\text{R}')-\text{CON}(\text{R}')-$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')-\text{CON}(\text{R}')-\text{CON}(\text{R}')-\text{CON}(\text{R}')-\text{CON}(\text{R}')-$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')-\text{CON}(\text{R}')-\text{CON}(\text{R}')-\text{CON}(\text{R}')-\text{CON}(\text{R}')-$ 、 $-\text{CON}(\text{R}')-\text{CON}(\text{R}')-\text{CON}(\text{R}')-\text{CON}(\text{R}')-\text{CON}(\text{R}')-$ 又は $-\text{SO}_2-$ （R'、R'、R'、R'、R'及びR'はそれぞれ水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）；Gは結合手又は置換基を有していてもよい2価の炭化水素基；Lは2価の基；B環はR²と結合して置換基を有していてもよい非芳香族縮合含窒素複素環を形成していてもよく；Xは2価の水素原子、あるいは酸素原子又は硫黄原子； $\equiv$ は単結合又は二重結合；Yは $\equiv$ が二重結合のとき窒素原子、 $\equiv$ が単結合のとき酸素原子、 $-\text{N}(\text{R}')-$ （R'は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシ

ル基を示す）又は $\text{S}(\text{O})_n$ （nは0、1又は2を示す）を示す。）で表される化合物又はその塩。

【請求項2】 A環がハロゲン、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、ハロゲノ- $\text{C}_{1-6}$ アルキル、フェニル、ベンジル、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲノ- $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、フェノキシ、 $\text{C}_{7-14}$ アラルキルオキシ、ホルミルオキシ、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ、ハロゲノ- $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、カルボキシ、ホルミル、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル-カルボニル、ベンゾイル、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、フェノキシカルボニル、アミノ、モノ-又はジ- $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ、ホルミルアミノ、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、カルバモイル、モノ-又はジ- $\text{C}_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、スルホ、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル-スルホニル、ベンゾイル- $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ- $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、 $\text{C}_{2-14}$ シクロアルキル- $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、イミダゾール-1-イル- $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、 $\text{C}_{7-14}$ アラルキルオキシ-カルボニル- $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシフェニル- $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、 $\text{C}_{7-14}$ アラルキルオキシ-カルボニル、モノ又はジ- $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ- $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ及びモノ又はジ- $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ-カルボニルオキシから選ばれる1ないし

4個の置換基を有していてもよい① $\text{C}_{6-14}$ 芳香族炭化水素、②炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有する5又は6員単環式芳香族複素環又は③ベンゼン環及び5又は6員単環式芳香族複素環が縮合して形成される2又は3環式芳香族縮合複素環、

B環がハロゲン、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、ハロゲノ- $\text{C}_{1-6}$ アルキル、フェニル、ベンジル、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲノ- $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、フェノキシ、 $\text{C}_{7-14}$ アラルキルオキシ、ホルミルオキシ、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ、ハロゲノ- $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、カルボキシ、ホルミル、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル-カルボニル、ベンゾイル、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、フェノキシカルボニル、アミノ、モノ-又はジ- $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ、ホルミルアミノ、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、カルバモイル、モノ-又はジ- $\text{C}_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、スルホ、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル-スルホニル、ベンゾイル- $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ- $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、 $\text{C}_{2-14}$ シクロアルキル- $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、イミダゾール-1-イル- $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、 $\text{C}_{7-14}$ アラルキルオキシ-カルボニル- $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシフェ

ニル-C<sub>1-6</sub>、アルコキシ及びC<sub>7-14</sub>、アラルキルオキシ-カルボニルから選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい①C<sub>6-14</sub>、芳香族炭化水素、②炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を有する 5 又は 6 員単環式芳香族複素環又は③ベンゼン環及び 5 又は 6 員単環式芳香族複素環が縮合して形成される 2 又は 3 環式芳香族縮合複素環、又は B 環は R<sup>2</sup> と結合して、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>、アルキル、ハロゲン-C<sub>1-6</sub>、アルキル、フェニル、ベンジル、C<sub>1-6</sub>、アルコキシ、ハロゲン-C<sub>1-6</sub>、アルコキシ、フェノキシ、C<sub>7-14</sub>、アラルキルオキシ、ホルミルオキシ、C<sub>1-6</sub>、アルキル-カルボニルオキシ、C<sub>1-6</sub>、アルキルチオ、ハロゲン-C<sub>1-6</sub>、アルキルチオ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、カルボキシ、ホルミル、C<sub>1-6</sub>、アルキル-カルボニル、ベンゾイル、C<sub>1-6</sub>、アルコキシ-カルボニル、フェノキシカルボニル、アミノ、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>、アルキルアミノ、ホルミルアミノ、C<sub>1-6</sub>、アルキル-カルボニルアミノ、カルバモイル、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>、アルキル-カルバモイル、スルホ、C<sub>1-6</sub>、アルキルスルホニル、ベンゾイル-C<sub>1-6</sub>、アルコキシ、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>、アルコキシ、C<sub>1-6</sub>、アルコキシ-カルボニル-C<sub>1-6</sub>、アルコキシ、C<sub>3-14</sub>、シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>、アルコキシ、イミダゾール-1-イル-C<sub>1-6</sub>、アルコキシ、C<sub>7-14</sub>、アラルキルオキシ-カルボニル-C<sub>1-6</sub>、アルコキシ、ヒドロキシフェニル-C<sub>1-6</sub>、アルコキシ及びC<sub>7-14</sub>、アラルキルオキシ-カルボニルから選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 ないし 3 個のヘテロ原子を有する 5 又は 6 員単環式非芳香族複素環及びベンゼン環が縮合して形成される 2 環式非芳香族縮合含窒素複素環を形成していてもよく、

Z が④ハロゲン、C<sub>1-6</sub>、アルキル、ハロゲン-C<sub>1-6</sub>、アルキル、フェニル、ベンジル、C<sub>1-6</sub>、アルコキシ、ハロゲン-C<sub>1-6</sub>、アルコキシ、フェノキシ、C<sub>7-14</sub>、アラルキルオキシ、ホルミルオキシ、C<sub>1-6</sub>、アルキル-カルボニルオキシ、C<sub>1-6</sub>、アルキルチオ、ハロゲン-C<sub>1-6</sub>、アルキルチオ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、カルボキシ、ホルミル、C<sub>1-6</sub>、アルキル-カルボニル、ベンゾイル、C<sub>1-6</sub>、アルコキシ-カルボニル、フェノキシカルボニル、アミノ、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>、アルキルアミノ、ホルミルアミノ、C<sub>1-6</sub>、アルキル-カルボニルアミノ、カルバモイル、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>、アルキル-カルバモイル、スルホ、C<sub>1-6</sub>、アルキルスルホニル、ベンゾイル-C<sub>1-6</sub>、アルコキシ、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>、アルコキシ、C<sub>1-6</sub>、アルコキシ-カルボニル-C<sub>1-6</sub>、アルコキシ、C<sub>3-14</sub>、シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>、アルコキシ、イミダゾール-1-イル-C<sub>1-6</sub>、アルコキシ、C<sub>7-14</sub>、アラルキルオキシ-カルボニル-C<sub>1-6</sub>、アルコキシ、ヒドロキシフェニル-C<sub>1-6</sub>、アルコキシ、C<sub>7-14</sub>、アラルキルオキシ-カルボニル、オキシ及びチオキシから選ばれる 1 ないし 5

個の置換基を有していてもよいC<sub>3-14</sub>、シクロアルキル基、C<sub>3-14</sub>、シクロアルケニル基、C<sub>3-14</sub>、シクロアルカジエニル基、インダニル基又はC<sub>6-14</sub>、アリール基、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を有する 5 又は 6 員単環式芳香族又は非芳香族複素環、又はベンゼン環及び 5 又は 6 員単環式芳香族複素環が縮合して形成される 2 又は 3 環式芳香族縮合複素環又はこれらの部分還元体、又は⑤ (1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)シアノ、(4)イミノ、(5) (i) 1 ないし 5 個のハロゲンで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>、アルキル、フェニル、ベンジル、ホルミル、C<sub>1-6</sub>、アルキル-カルボニル、ベンゾイル、C<sub>1-6</sub>、アルコキシ-カルボニル、C<sub>7-14</sub>、アラルキルオキシ-カルボニル、スルホ、C<sub>1-6</sub>、アルキルスルホニル及びC<sub>1-6</sub>、アルキルアミノ-カルボニルから選ばれる 1 又は 2 個の置換基を有していてもよいアミノ、(ii)ピロリジニル、(iii)ピペリジニル、(iv)モルホリニル、(v)チオモルホリニル、(vi) 4-メチルピペリジニル、(vii) 4-フェニルピペリジニル、(viii) 4-ベンジルオキシカルボニルピペリジニル、(6) (i)ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>、アルコキシ、ホルミル、C<sub>1-6</sub>、アルキル-カルボニル、カルボキシ、C<sub>1-6</sub>、アルコキシ-カルボニル、アミノ、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>、アルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、4-メチルピペリジニル、4-フェニルピペリジニル、カルバモイル、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>、アルキルカルバモイル、フェノキシ、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>、アルキル-カルバモイルオキシ、ホルミルアミノ、C<sub>1-6</sub>、アルキル-カルボニルアミノ、ホルミルオキシ及びC<sub>1-6</sub>、アルキル-カルボニルオキシから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>、アルキル、(ii)ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>、アルコキシ、ホルミル、C<sub>1-6</sub>、アルキル-カルボニル、カルボキシ、C<sub>1-6</sub>、アルコキシ-カルボニル、アミノ、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>、アルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、4-メチルピペリジニル、4-フェニルピペリジニル、カルバモイル、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>、アルキルカルバモイル、フェノキシ、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>、アルキル-カルバモイルオキシ、ホルミルアミノ、C<sub>1-6</sub>、アルキル-カルボニルアミノ、ホルミルオキシ、C<sub>1-6</sub>、アルキル-カルボニルオキシ、C<sub>1-6</sub>、アルキル及びハロゲン-C<sub>1-6</sub>、アルキルから選ばれる 1 ないし 5 個の置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>、アリール、(iii)ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>、アルコキシ、ホルミル、C<sub>1-6</sub>、アルキル-カルボニル、カルボキシ、C<sub>1-6</sub>、アルコキシ-カルボニル、アミノ、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>、アルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、4-メチルピペリジニル、4-フェニルピペリジニル、カルバモイル、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>、アルキルカルバモイル、フェノキシ、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>、アルキル-カルバモイルオキシ、ホル

ミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、ホルミルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキル及びハロゲン- $C_{1-6}$ アルキルから選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい $C_{7-14}$ アラルキル及び(iv)ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、アミノ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、4-メチルピペリジル、4-フェニルピペリジル、カルバモイル、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、フェノキシ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、ホルミルオキシ及び $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、ベンゾイル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、ベンジルオキシカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、カルバモイル、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、から選ばれる置換基を有していてもよいヒドロキシ、(7) $C_{1-6}$ アルキル、ベンジル又はモノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノで置換されていてもよいカルボキシ、(8) $C_{3-6}$ シクロアルキル、(9) $C_{3-6}$ シクロアルケニル、(10)ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン- $C_{1-6}$ アルキル、フェニル、ベンジル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン- $C_{1-6}$ アルコキシ、フェノキシ、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ、ホルミルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、ハロゲン- $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、カルボキシ、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、ベンゾイル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、フェノキシカルボニル、アミノ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、カルバモイル、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、スルホ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ベンゾイル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-14}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルコキシ、イミダゾール-1-イル- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシフェニル- $C_{1-6}$ アルコキシ及び $C_{7-14}$ アラルキルオキシ-カルボニルから選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい、炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有する5又は6員単環式複素環又はベンゼン環及び5又は6員単環式複素環が縮合して形成される2又は3環式縮合複素環、(11)オキシ及び(12)ピロリジニルから選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基又は $C_{2-10}$ アルキニル基、  
 $R^1$ が①水素原子、②(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)シア

ノ、(4)イミノ、(5)(i)1ないし5個のハロゲンで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、フェニル、ベンジル、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、ベンゾイル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ-カルボニル、スルホ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル及び $C_{1-6}$ アルキルアミノ-カルボニルから選ばれる1又は2個の置換基を有していてもよいアミノ、(ii)ピロリジニル、(iii)ピペリジル、(iv)モルホリニル、(v)チオモルホリニル、(vi)4-メチルピペリジル、(vii)4-フェニルピペリジル、(viii)4-ベンジルオキシカルボニルピペリジル、(6)(i)ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、アミノ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、4-メチルピペリジル、4-フェニルピペリジル、カルバモイル、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、フェノキシ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、ホルミルオキシ及び $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル、(ii)ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、アミノ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、4-メチルピペリジル、4-フェニルピペリジル、カルバモイル、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、フェノキシ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、ホルミルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキル及びハロゲン- $C_{1-6}$ アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール、(iii)ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、アミノ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、4-メチルピペリジル、4-フェニルピペリジル、カルバモイル、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、フェノキシ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、ホルミルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキル及びハロゲン- $C_{1-6}$ アルキルから選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい $C_{7-14}$ アラルキル及び(iv)ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、アミノ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、4-メチルピペリジル、4-フェニルピペリジル、カルバモイル、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、フェノキシ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、ホルミルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキル及びハロゲン- $C_{1-6}$ アルキルから選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい $C_{7-14}$ アラルキル及び(iv)ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、アミノ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモ



ルホリニル、4-メチルピペリジル、4-フェニルピペリジル、カルバモイル、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル、フェノキシ、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイルオキシ、ホルミルアミノ、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ、ホルミルオキシ及びC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいホルミル、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル、ベンゾイル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル、ベンジルオキシカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、カルバモイル又はモノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル、から選ばれる置換基を有していてもよいヒドロキシ、(7) C<sub>1-6</sub>アルキル、ベンジル又はモノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノで置換されていてよいカルボキシ、(8) C<sub>2-6</sub>シクロアルキル、(9) C<sub>2-6</sub>シクロアルケニル、(10) ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲノ-C<sub>1-6</sub>アルキル、フェニル、ベンジル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロゲノ-C<sub>1-6</sub>アルコキシ、フェノキシ、C<sub>7-14</sub>アラルキルオキシ、ホルミルオキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ、ハロゲノ-C<sub>1-6</sub>アルキルチオ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、カルボキシ、ホルミル、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル、ベンゾイル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル、フェノキシカルボニル、アミノ、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、ホルミルアミノ、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ、カルバモイル、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル、スルホ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、ベンゾイル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>2-14</sub>シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ、イミダゾール-1-イル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>7-14</sub>アラルキルオキシ-カルボニル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシフェニル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ及びC<sub>7-14</sub>アラルキルオキシ-カルボニルから選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有する5又は6員単環式芳香族複素環又はベンゼン環及び5又は6員単環式芳香族複素環が縮合して形成される2又は3環式芳香族縮合複素環、から選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよいC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>2-10</sub>アルキニル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub>シクロアルケニル基、C<sub>5-10</sub>シクロアルカジエニル基、C<sub>6-14</sub>アリール基又はC<sub>7-14</sub>アラルキル基、及びこれらの置換基に加えてC<sub>6-14</sub>アリール基又はC<sub>7-14</sub>アラルキル基はC<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲノ-C<sub>1-6</sub>アルキル及びハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲノ-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>7-14</sub>アラルキルオキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、カルボキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル、ニトロ及びシアノから選ばれる1ないし5個の置換基を有し

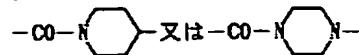
ていてもよいC<sub>6-14</sub>アリールから選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよく、又は③ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、ハロゲノ-C<sub>1-6</sub>アルキル、フェニル、ベンジル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロゲノ-C<sub>1-6</sub>アルコキシ、フェノキシ、C<sub>7-14</sub>アラルキルオキシ、ホルミルオキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ、ハロゲノ-C<sub>1-6</sub>アルキルチオ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、カルボキシ、ホルミル、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル、ベンゾイル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル、フェノキシカルボニル、アミノ、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、ホルミルアミノ、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ、カルバモイル、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル、スルホ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、ベンゾイル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>2-14</sub>シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ、イミダゾール-1-イル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>7-14</sub>アラルキルオキシ-カルボニル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシフェニル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ及びC<sub>7-14</sub>アラルキルオキシ-カルボニルから選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有する5又は6員単環式複素環又はベンゼン環及び5又は6員単環式複素環が縮合して形成される2又は3環式縮合複素環、R<sup>2</sup>が(A) 無置換のアミノ基、(B) ①(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)シアノ、(4)イミノ、(5)(i) 1ないし5個のハロゲンで置換されていてよいC<sub>1-6</sub>アルキル、フェニル、ベンジル、ホルミル、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル、ベンゾイル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル、C<sub>7-14</sub>アラルキルオキシ-カルボニル、スルホ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル及びC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ-カルボニルから選ばれる1又は2個の置換基を有していてもよいアミノ、(ii)ピロリジニル、(iii)ピペリジル、(iv)モルホリニル、(v)チオモルホリニル、(vi)4-メチルピペリジル、(vii)4-フェニルピペリジル、(viii)4-ベンジルオキシカルボニルピペリジル、(6)(i)ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ホルミル、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル、カルボキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル、アミノ、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、4-メチルピペリジル、4-フェニルピペリジル、カルバモイル、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル、フェノキシ、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイルオキシ、ホルミルアミノ、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルアミノ、ホルミルオキシ及びC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、(i)ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ホルミル、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル、カルボキシ、C<sub>1-6</sub>アル

ルコキシ-カルボニル、アミノ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、4-メチルピペリジル、4-フェニルピペリジル、カルバモイル、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、フェノキシ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、ホルミルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキル及びハロゲン- $C_{1-6}$ アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール、(ii)ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、アミノ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、4-メチルピペリジル、4-フェニルピペリジル、カルバモイル、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、フェノキシ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、ホルミルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキル及びハロゲン- $C_{1-6}$ アルキルから選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい $C_{7-14}$ アラルキル及び(iv)ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、アミノ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、4-メチルピペリジル、4-フェニルピペリジル、カルバモイル、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、フェノキシ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイルオキシ、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、ホルミルオキシ及び $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、ベンゾイル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、ベンジルオキシカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、カルバモイル又はモノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、から選ばれる置換基を有していてもよいヒドロキシ、(7) $C_{1-6}$ アルキル、ベンジル又はモノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノで置換されていてもよいカルボキシ、(8) $C_{3-6}$ シクロアルキル、(9) $C_{3-6}$ シクロアルケニル、(10)ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン- $C_{1-6}$ アルキル、フェニル、ベンジル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン- $C_{1-6}$ アルコキシ、フェノキシ、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ、ホルミルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、ハロゲン- $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、カルボキシ、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、ベンゾイル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、フェノキシカルボニル、アミノ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル

-カルボニルアミノ、カルバモイル、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、スルホ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ベンゾイル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-14}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルコキシ、イミダゾール-1-イル- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシフェニル- $C_{1-6}$ アルコキシ及び $C_{7-14}$ アラルキルオキシ-カルボニルから選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有する5又は6員単環式芳香族複素環又はベンゼン環及び5又は6員単環式芳香族複素環が縮合して形成される2又は3環式芳香族縮合複素環、から選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル基、 $C_{6-10}$ シクロアルカジェニル基、 $C_{6-14}$ アリール基又は $C_{7-14}$ アラルキル基、及びこれらの置換基に加えて $C_{6-14}$ アリール基又は $C_{7-14}$ アラルキル基は $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン- $C_{1-6}$ アルキル及びハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、ニトロ及びシアノから選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリールから選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよく、又は②ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン- $C_{1-6}$ アルキル、フェニル、ベンジル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン- $C_{1-6}$ アルコキシ、フェノキシ、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ、ホルミルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、ハロゲン- $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、カルボキシ、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、ベンゾイル、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、フェノキシ、アミノ、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルアミノ、カルバモイル、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、スルホ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ベンゾイル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-14}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルコキシ、イミダゾール-1-イル- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシフェニル- $C_{1-6}$ アルコキシ及び $C_{7-14}$ アラルキルオキシ-カルボニルから選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有する5又は6員単環式複素環又はベンゼン環及び5又は6員単環式複素環が縮合して形成される

2又は3環式縮合複素環及び③ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、4-メチルピペリジル、4-フェニルピペリジル、カルバモイル、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル、フェノキシ、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシ、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ、ホルミルオキシ及び $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいホルミル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、ベンゾイル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシカルボニル、ピペリジン-4-イルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、カルバモイル又はモノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル、から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよいアミノ基、又は(C)ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲノ- $C_{1-6}$ アルキル、フェニル、ベンジル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲノ- $C_{1-6}$ アルコキシ、フェノキシ、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ、ホルミルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、ハロゲノ- $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、カルボキシ、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、ベンゾイル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、フェノキシカルボニル、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル、スルホ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ベンゾイル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{2-14}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルコキシ、イミダゾール-1-イル- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシカルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシフェニル- $C_{1-6}$ アルコキシ及び $C_{7-14}$ アラルキルオキシカルボニルから選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有する5又は7員含窒素複素環基又は5又は7員含窒素複素環とベンゼン又はピリジンが縮合した縮合含窒素複素環基、  
Dは結合手又は $C_{2-6}$ シクロアルキレン又はフェニレンを含んでもよく、かつ $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲノ- $C_{1-6}$ アルキル、フェニル及びベンジルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、  
Eが結合手、 $-CON(R^*)-$ 、 $-N(R^*)CO-$ 、 $-N(R^*)CON(R^*)-$ 、 $-N(R^*)COO-$ 、 $-N(R^*)SO_2-$ 、 $-COO-$ 、 $-N(R^*)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、

## 【化2】



( $R^*$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 及び $R^f$ がそれぞれ水素原子又は(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)シアノ、(4)イミノ、(5)(i)1ないし5個のハロゲンで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、フェニル、ベンジル、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、ベンゾイル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシカルボニル、スルホ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル及び $C_{1-6}$ アルキルアミノカルボニルから選ばれる1又は2個の置換基を有していてもよいアミノ、(ii)ピロリジニル、(iii)ピペリジル、(iv)モルホリニル、(v)チオモルホリニル、(vi)4-メチルピペリジル、(vii)4-フェニルピペリジル、(viii)4-ベンジルオキシカルボニルピペリジル、(6)(i)ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、4-メチルピペリジル、4-フェニルピペリジル、カルバモイル、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル、フェノキシ、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシ、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ、ホルミルオキシ及び $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル、(ii)ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、4-メチルピペリジル、4-フェニルピペリジル、カルバモイル、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル、フェノキシ、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシ、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ、ホルミルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキル及びハロゲノ- $C_{1-6}$ アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール、(iii)ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、4-メチルピペリジル、4-フェニルピペリジル、カルバモイル、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル、フェノキシ、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシ、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ、ホルミルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキル及びハロゲノ- $C_{1-6}$ アルキルから選

ばれる 1 ないし 5 個の置換基を有していてもよい  $C_{7-14}$  アラルキル及び (iv) ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ホルミル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、4-メチルピペリジル、4-フェニルピペリジル、カルバモイル、モノー又はジ- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル、フェノキシ、モノー又はジ- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイルオキシ、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ、ホルミルオキシ及び  $C_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよいホルミル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、ベンゾイル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、ベンジルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、カルバモイル又はモノー又はジ- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル、から選ばれる置換基を有していてもよいヒドロキシ、(7)  $C_{1-6}$  アルキル、ベンジル又はモノー又はジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノで置換されていてもよいカルボキシ、(8)  $C_{3-6}$  シクロアルキル、(9)  $C_{3-6}$  シクロアルケニル、(10) ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲノ- $C_{1-6}$  アルキル、フェニル、ベンジル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロゲノ- $C_{1-6}$  アルコキシ、フェノキシ、 $C_{7-14}$  アラルキルオキシ、ホルミルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルチオ、ハロゲノ- $C_{1-6}$  アルキルチオ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、カルボキシ、ホルミル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、ベンゾイル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、フェノキシカルボニル、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、モノー又はジ- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル、スルホ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、ベンゾイル- $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ- $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル- $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{3-14}$  シクロアルキル- $C_{1-6}$  アルコキシ、イミダゾール-1-イル- $C_{1-6}$  ア

===== が単結合又は二重結合、及び

Y が ===== が二重結合のとき窒素原子、又は ===== が単結合のとき酸素原子、

-N(R<sup>4</sup>)- (R<sup>4</sup> が ①水素原子、②(1) ハロゲン、(2) ニトロ、(3) シアノ、(4) イミノ、(5) (i) 1 ないし 5 個のハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、フェニル、ベンジル、ホルミル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、ベンゾイル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、 $C_{7-14}$  アラルキルオキシカルボニル、スルホ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル及び  $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニルから選ばれる 1 又は 2 個の置換基を有していてもよいアミノ、(ii) ピロリジニル、(iii) ピペリジル、(iv) モルホリニル、(v) チオモルホリニル、(vi) 4-メチルピペリジル、(vii) 4-フェニルピペリジル、(viii) 4-ベンジルオキシカルボニルピペリジル、(6) (i) ハロゲン、

ルコキシ、 $C_{7-14}$  アラルキルオキシカルボニル- $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシフェニル- $C_{1-6}$  アルコキシ及び  $C_{7-14}$  アラルキルオキシカルボニルから選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を有する 5 又は 6 員単環式芳香族複素環又はベンゼン環及び 5 又は 6 員単環式芳香族複素環が縮合して形成される 2 又は 3 環式芳香族縮合複素環、から選ばれる 1 ないし 5 個の置換基を有していてもよい  $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{2-10}$  アルケニル基、 $C_{2-10}$  アルキニル基、 $C_{3-10}$  シクロアルキル基、 $C_{3-10}$  シクロアルケニル基、 $C_{5-10}$  シクロアルカジエニル基、 $C_{6-14}$  アリール基又は  $C_{7-14}$  アラルキル基、及びこれらの置換基に加えて  $C_{6-14}$  アリール基又は  $C_{7-14}$  アラルキル基は  $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲノ- $C_{1-6}$  アルキル及びハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲノ- $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{7-14}$  アラルキルオキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、ニトロ及びシアノから選ばれる 1 ないし 5 個の置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリールから選ばれる 1 ないし 5 個の置換基を有していてもよく、G は結合手、又は  $C_{3-6}$  シクロアルキレン又はフェニレンを含有していてもよく、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲノ- $C_{1-6}$  アルキル、フェニル及びベンジルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい  $C_{1-10}$  アルキレン基、L が -O- 又は -S-、 $C_{3-6}$  シクロアルキレン又はフェニレンを介していてもよく、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲノ- $C_{1-6}$  アルキル、フェニル及びベンジルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい  $C_{1-10}$  アルキレン基、X が 2 個の水素原子、酸素原子又は硫黄原子、

【化 3】

ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ホルミル、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、4-メチルピペリジル、4-フェニルピペリジル、カルバモイル、モノー又はジ- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイル、フェノキシ、モノー又はジ- $C_{1-6}$  アルキルカルバモイルオキシ、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニルオキシから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、(ii) ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ホルミル、 $C_{1-6}$  アルキル

カルボニル、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、4-メチルピペリジル、4-フェニルピペリジル、カルバモイル、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル、フェノキシ、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシ、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ、ホルミルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキル及びハロゲン- $C_{1-6}$ アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール、(iii)ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、4-メチルピペリジル、4-フェニルピペリジル、カルバモイル、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル、フェノキシ、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシ、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ、ホルミルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキル及びハロゲン- $C_{1-6}$ アルキルから選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい $C_{7-14}$ アラルキル及び(iv)ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、4-メチルピペリジル、4-フェニルピペリジル、カルバモイル、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル、フェノキシ、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシ、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ、ホルミルオキシ及び $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいホルミル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、ベンゾイル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、ベンジルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、カルバモイル又はモノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル、から選ばれる置換基を有していてもよいヒドロキシ、(7) $C_{1-6}$ アルキル、ベンジル又はモノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノで置換されていてもよいカルボキシ、(8) $C_{3-6}$ シクロアルキル、(9) $C_{3-6}$ シクロアルケニル、(10)ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン- $C_{1-6}$ アルキル、フェニル、ベンジル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン- $C_{1-6}$ アルコキシ、フェノキシ、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ、ホルミルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ、ハロゲン- $C_{1-6}$ アルキルチオ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、ニトロ、カルボキシ、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、ベンゾイル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、フェノキシカルボニル、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-6}$

アルキルアミノ、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル、スルホ、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ベンゾイル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-14}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルコキシ、イミダゾール-1-イル- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシカルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシフェニル- $C_{1-6}$ アルコキシ及び $C_{7-14}$ アラルキルオキシカルボニルから選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有する5又は6員単環式芳香族複素環又はベンゼン環及び5又は6員単環式芳香族複素環が縮合して形成される2又は3環式芳香族縮合複素環から選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル基、 $C_{6-10}$ シクロアルカジエニル基、 $C_{6-14}$ アリール基又は $C_{7-14}$ アラルキル基、及びこれらの置換基に加えて $C_{6-14}$ アリール基又は $C_{7-14}$ アラルキル基は $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン- $C_{1-6}$ アルキル及びハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、ニトロ及びシアノから選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリールから選ばれる1ないし5個の置換基を有していてもよく又は④ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、カルボキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、4-メチルピペリジル、4-フェニルピペリジル、カルバモイル、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル、フェノキシ、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシ、ホルミルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ、ホルミルオキシ及び $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいホルミル、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル、ベンゾイル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、カルバモイル又はモノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル)又はS(O)。(nが0、1又は2)である請求項1記載の化合物。

【請求項3】Zが置換基を有していてもよい環状基、Gが置換基を有していてもよい二価の炭化水素基を示し、かつB環がR<sup>2</sup>と非芳香族縮合含窒素複素環を形成しない請求項1記載の化合物。

50 【請求項4】

## 【化 4】

===== が二重結合で Y が窒素原子、又は ===== が単結合で Y が酸素原子又は

—N(R')— (R' は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す) である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

## 【化 5】

===== が単結合である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】 B 環が置換基を有していてもよいベンゼン環である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】 B 環が置換基を有していてもよい芳香族複素環である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】 B 環がベンゼン環又はチオフェン環である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】 A 環が置換基を有していてもよいベンゼン環である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】 A 環がハロゲン、ヒドロキシ又は C<sub>1-6</sub>-アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 11】 R<sup>1</sup> が置換基を有していてもよい炭化水素基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 12】 R<sup>1</sup> が (1) ヒドロキシ、(2) フェニル又は (3) C<sub>1-6</sub>-アルキル-カルボニル又は C<sub>1-6</sub>-アルキルスルホニルで置換されていてもよいアミノで置換されていてもよい C<sub>1-6</sub>-アルキル又は C<sub>7-11</sub>-アララルキル基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 13】 X が酸素原子である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 14】 Y が酸素原子である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 15】 L が置換基を有していてもよく、かつ—O—又は—S—を含んでいてもよい 2 価の炭化水素基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 16】 L が C<sub>1-6</sub>-アルキレン基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 17】 Z が置換基を有していてもよいフェニル基である請求項 1 記載の化合物。

10 【請求項 18】 Z がハロゲンで置換されたフェニル基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 19】 D が置換基を有していてもよい 2 価の炭化水素基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 20】 D が C<sub>1-6</sub>-アルキレン基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 21】 E が—CON(Ra)— (Ra は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) である請求項 1 記載の化合物。

20 【請求項 22】 E が—CONH—である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 23】 G が C<sub>1-6</sub>-アルキレン基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 24】 R<sup>2</sup> が無置換のアミノ基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 25】 B 環と R<sup>2</sup> が結合して形成する環がテトラヒドロイソキノリン環である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 26】 A 環が置換基を有していてもよいベンゼン環； B 環が置換基を有

## 【化 6】

30

していてもよいベンゼン環； Z 環が置換基を有していてもよいベンゼン環； D が C<sub>1-6</sub>-アルキレン基； G が C<sub>1-6</sub>-アルキレン基； R<sup>1</sup> が置換基を有していてもよい炭化水素基； R<sup>2</sup> が無置換のアミノ基； E が—CONH—； L が C<sub>1-6</sub>-アルキレン基； X が酸素原子； ===== が単結合； 及び Y が酸素原子である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 27】 A 環がハロゲン、ヒドロキシ又は C<sub>1-6</sub>-アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環、 B 環がベンゼン環、 Z がハロゲンで置換されたフェニル基及び R<sup>1</sup> が (1) ヒドロキシ、(2) フェニル又は (3) C<sub>1-6</sub>-アルキル-カルボニル又は C<sub>1-6</sub>-アルキルスルホニルで置換されていてもよいアミノで置換されていてもよい C<sub>1-6</sub>-ア

ルキル又は C<sub>7-11</sub>-アララルキル基である請求項 1 記載の化合物。

40 【請求項 28】 A 環が置換基を有していてもよいベンゼン環； B 環が置換基を有

## 【化 7】

していてもよい芳香族複素環； Z 環が置換基を有していてもよいベンゼン環； D が C<sub>1-6</sub>-アルキレン基； G が C<sub>1-6</sub>-アルキレン基； R<sup>1</sup> が置換基を有していてもよい炭化水素基； R<sup>2</sup> が無置換のアミノ基； E が—CONH—； L が C<sub>1-6</sub>-アルキレン基； X が酸素原子； ===== が単結合； 及び Y が酸素原子である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 29】 A 環がハロゲン、ヒドロキシ又は C<sub>1-6</sub>-アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環、 B 環が

50 チオフェン環、 Z がハロゲンで置換されたフェニル基及び R<sup>1</sup> が (1) ヒドロキシ、(2) フェニル又は (3) C<sub>1-6</sub>-アル

キル-カルボニル又は $C_{1-6}$ アルキルスルホニルで置換されていてもよいアミノで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル又は $C_{7-11}$ アラルキル基である請求項1記載の化合物。

【請求項30】A環がハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{7-11}$ アラルキルオキシ、ベンゾイル- $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-11}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルコキシ、イミダゾール-1-イル- $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{7-11}$ アラルキルオキシ-カルボニル- $C_{1-6}$ アルコキシ又はヒドロキシフェニル- $C_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環、

B環が $C_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環又はチオフェン環、

Zがハロゲン、ホルミル、ハロゲン- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、オキソ及びピロリジニルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい $C_{6-11}$ アリール、 $C_{3-11}$ シクロアルキル、ピペリジル、チエニル、フリル、ピリジル、チアゾリル、インドリル又は $C_{1-6}$ アルキル基、

Dが $C_{1-6}$ アルキレン基、

Gが結合手、又はフェニレンを含有していてもよく、かつフェニルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、

$R^1$ が水素原子、(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3) $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、ベンゾイルオキシカルボニル及び $C_{1-6}$ アルキルスルホニルから選ばれる1又は2個の置換基を有していてもよいアミノ、(4)(i)ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、カルボキシ又は $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボ

ニルが二重結合でYが窒素原子、又は三重結合でYが酸素原子又は

$-N(R^4)-$  ( $R^4$ が水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基)、及びB環が $R^2$ と結合して形成する環がテトラヒドロイソキノリン環である請求項1記載の化合物。

【請求項31】3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、

(3S,5S)-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-[2-(4-ビフェニル)エチル]-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、

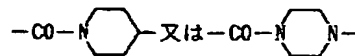
3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-

ニルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、(ii)ヒドロキシで置換されていてもよいフェニル、(iii)ベンゾイル又は(iv)モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ-カルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ、(5) $C_{3-6}$ シクロアルキル、(6)ヒドロキシ又はハロゲン- $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいフェニル又は(7)チエニル、フリル、チアゾリル、インドリル又はベンジルオキシカルボニルピペリジルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{6-11}$ アリール基又は $C_{7-11}$ アラルキル基、

$R^2$ が(1)無置換のアミノ基、(2)ピペリジル基又は(3)(i)ベンジル、(ii)アミノ又はフェニルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、(iii)モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキル-カルバモイル、(iv) $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル、(v) $C_{1-6}$ アルキル-スルホニル、(vi)ピペリジルカルボニル及び(vii)ハロゲン又はアミノで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニルから選ばれる1又は2個の置換基を有していてもよいアミノ基、

Eが結合手、 $-CON(R^*)-$ 、 $-N(R^*)CO-$ 、 $-N(R^*)CON(R^*)-$ 、 $-COO-$ 、

【化8】



( $R^*$ 、 $R^b$ 及び $R^c$ がそれぞれ水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基)、

Lが-O-を介していてもよく、かつ $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、

Xが酸素原子、

【化9】

(4-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(2-アミノメチルチオフェン-5-イル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-[(1-アミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(4-ヒドロキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトア

ミド又はその塩、

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アセチルアミノベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ヒドロキシベンジル)-7-メチルオキシ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、

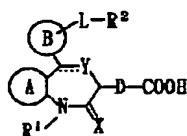
3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[4-[(1-アミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩又は3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-5-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3 2】一般式

【化 1 0】



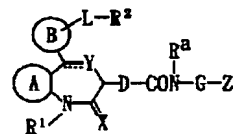
〔式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と一般式

【化 1 1】



〔式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする一般式

【化 1 2】



〔式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩の製造法。

【請求項 3 3】請求項 1 記載の化合物を含有することを特徴とする医薬。

【請求項 3 4】ソマトスタチン受容体作動薬である請求項 3 3 記載の医薬。

【請求項 3 5】糖尿病、肥満、糖尿病合併症又は難治性下痢の予防又は治療剤である請求項 3 3 記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

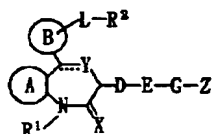
【発明の属する技術分野】本発明は、ソマトスタチン受容体作動作用を有する新規な縮合環化合物、その製造法及びそれを含有することを特徴とする医薬に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】ソマトスタチンは、ヒツジ視床下部組織から成長ホルモン分泌抑制作用を有する 1 4 個のアミノ酸からなるペプチド (SST-14) として単離された。現在は 2 8 個のアミノ酸からなるソマトスタチン (SST-28) も単離同定されている。このソマトスタチンは、単に視床下部だけでなく、例えば大脳、大脳辺縁系、脊髄、迷走神経、自律神経節、消化管粘膜、膵臓ランゲルハンス氏島等に広汎に分布する脳・腸管ペプチドであり、例えば成長ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、ガストリン、インシュリン、グルカゴン等の下垂体・消化管ホルモンの分泌を抑制する。また、胃酸分泌、膵臓の外分泌、消化管の運動・血流も抑制する。ソマトスタチンの受容体としては、現在までに 1 型ないし 5 型 (SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5) が知られており、これらは中枢及び末梢の各部位において、それぞれ異なった発現を示すことが認められている〔ライフサイエンス (Life Sciences)、第 5 7 巻、1 3 号、1 2 4 9 頁 (1 9 9 5 年)〕。現在、臨床的には、特定のホルモン分泌を抑制するペプチド性のソマトスタチン類似体が開発されている。3 位に置換基を有する縮合 4, 1-ベンゾオキサゼピン化合物に関しては、ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレイティン (Chem. Pharm. Bull.)、第 3 4 (1) 巻、第 1 4 0 ないし 1 4 9 頁 (1 9 8 6 年)、特開昭 5



7-35576号公報、特開平6-239843号公報、特開平7-179429号公報、特開平7-179444号公報、特開平7-267939号公報、WO93/07129号公報、WO96/09827号公報、特開平8-259447号公報、特開平8-157369号公報に開示されている。3位、5位に置換基を有する2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ（又はチオキソ）-1H-1, 4-縮合ジアゼピン化合物に関しては、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー（J. Org. Chem.）、第38（20）巻、1973年に開示されている。3位、5位に置換基を有する、縮合4, 1-ベンゾチアゼピン化合物に関しては、特開平8-259447、WO96/09827に開示されている。



〔式中、A環は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素又は置換基を有していてもよい芳香族複素環；B環は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素又は置換基を有していてもよい芳香族複素環；Zは置換基を有していてもよい環状基又は置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基；R¹は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基；R²は置換されていてもよいアミノ基；Dは結合手又は置換基を有していてもよい2価の炭化水素基；Eは結合手、-CON(R')-、-N(R')CO-、  
 $-\text{CON} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \end{array} \text{---}$ 、 $-\text{CON} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \end{array} \text{N-}$ 、 $-\text{N(R')} \text{CON(R')} -$ 、 $-\text{N(R')} \text{COO-}$ 、 $-\text{N(R')} \text{SO}_2 -$ 、 $-\text{COO-}$ 、 $-\text{N(R')} -$ 、 $-\text{O-}$ 、 $-\text{S-}$ 、 $-\text{SO-}$ 又は $-\text{SO}_2 -$ （R'、R'、R'、R'、R'及びR'はそれぞれ水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す）；Gは結合手又は置換基を有していてもよい2価の炭化水素基；Lは2価の基；B環はR²と結合して置換基を有していてもよい非芳香族縮合含窒素複素環を形成していてもよく；Xは2価の水素原子、あるいは酸素原子又は硫黄原子； $\text{---}$ は単結合又は二重結合；Yは $\text{---}$ が二重結合のとき窒素原子、 $\text{---}$ が単結合のとき酸素原子、 $-\text{N(R')} -$ （R'は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシ

ル基を示す）又はS(O)<sub>n</sub>（nは0、1又は2を示す）を示す。）で表される化合物又はその塩を初めて合成し、この化合物がその特異な化学構造に基づいて、予想外にも優れたソマトスタチン受容体作動作用を有し、かつ低毒性である等の、医薬品として優れた性質を有していることを見出し、これらに基づいて本発明を完成するに至った。

$\text{---}$ が二重結合でYが窒素原子、又は $\text{---}$ が単結合でYが酸素原子又は $-\text{N(R')} -$ （R'は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す）である前記（1）記

$\text{---}$ が単結合である前記（1）記載の化合物、

### 【0003】

【発明が解決しようとする課題】現在、ソマトスタチン受容体作動薬として開発されている化合物は、ペプチド性化合物であって、作用時間、投与方法、特異性、副作用等の点で問題が多い。これらの問題点を解決する意味において、非ペプチド性の化合物で、かつ優れたソマトスタチン受容体作動作用を有する化合物を創製、開発することの意義は非常に大きい。

### 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記事情に鑑み、種々検討した結果、下記一般式（I）において、芳香環Bに2価の基を介してアミノ基が結合していることに化学構造上の特徴を有する一般式（I）：

### 【化13】

【0005】すなわち、本発明は（1）前記化合物（I）又はその塩、（2）Zが置換基を有していてもよい環状基、Gが置換基を有していてもよい2価の炭化水素基を示し、かつB環がR²と非芳香族縮合含窒素複素環を形成しない前記（1）記載の化合物、（3）

### 【化14】

載の化合物、（4）

### 【化15】

(5) B環が置換基を有していてもよいベンゼン環である前記(1)記載の化合物、(6) B環が置換基を有していてもよい芳香族複素環である前記(1)記載の化合物、(7) B環がベンゼン環又はチオフェン環である前記(1)記載の化合物、(8) A環が置換基を有していてもよいベンゼン環である前記(1)記載の化合物、

(9) A環がハロゲン、ヒドロキシ又はC<sub>1-6</sub>アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環である前記(1)記載の化合物、(10) R<sup>1</sup>が置換基を有していてもよい炭化水素基である前記(1)記載の化合物、(11) R<sup>1</sup>が(1)ヒドロキシ、(2)フェニル又は(3)C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル又はC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルで置換されていてもよいアミノで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル又はC<sub>7-14</sub>アラルキル基である前記(1)記載の化合物、

【0006】(12) Xが酸素原子である前記(1)記載の化合物、(13) Yが酸素原子である前記(1)記載の化合物、(14) Lが置換基を有していてもよく、かつ-O-又は-S-を含んでいてもよい2価の炭化水

素基である前記(1)記載の化合物、(15) LがC<sub>1-6</sub>アルキレン基である前記(1)記載の化合物、(16) Zが置換基を有していてもよいフェニル基である前記(1)記載の化合物、(17) Zがハロゲンで置換されたフェニル基である前記(1)記載の化合物、(18) Dが置換基を有していてもよい2価の炭化水素基である前記(1)記載の化合物、(19) DがC<sub>1-6</sub>アルキレン基である前記(1)記載の化合物、(20) Eが-CO-N(Ra)- (Raは水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)である前記(1)記載の化合物、(21) Eが-CONH-である前記(1)記載の化合物、(22) GがC<sub>1-6</sub>アルキレン基である前記(1)記載の化合物、(23) R<sup>2</sup>が無置換のアミノ基である前記(1)記載の化合物、(24) B環とR<sup>2</sup>が結合して形成する環がテトラヒドロイソキノリン環である前記(1)記載の化合物、(25) A環が置換基を有していてもよいベンゼン環；B環が置換基を有してい

てもよいベンゼン環；Z環が置換基を有していてもよいベンゼン環；DがC<sub>1-6</sub>アルキレン基；GがC<sub>1-6</sub>アルキレン基；R<sup>1</sup>が置換基を有していてもよい炭化水素基；R<sup>2</sup>が無置換のアミノ基；Eが-CO-NH-；LがC<sub>1-6</sub>アルキレン基；Xが酸素原子；====が単結合；及びYが酸素原子である前記(1)記載の化合物、

【化16】

(26) A環がハロゲン、ヒドロキシ又はC<sub>1-6</sub>アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環、B環がベンゼン環、Zがハロゲンで置換されたフェニル基及びR<sup>1</sup>が(1)ヒドロキシ、(2)フェニル又は(3)C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル又はC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルで置換されてい

てもよいアミノで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基又はC<sub>7-14</sub>アラルキル基である前記(1)記載の化合物、(27) A環が置換基を有していてもよいベンゼン環；B環が置換基を有してい

てもよい芳香族複素環；Z環が置換基を有していてもよいベンゼン環；DがC<sub>1-6</sub>アルキレン基；GがC<sub>1-6</sub>アルキレン基；R<sup>1</sup>が置換基を有していてもよい炭化水素基；R<sup>2</sup>が無置換のアミノ基；Eが-CO-NH-；LがC<sub>1-6</sub>アルキレン基；Xが酸素原子；====が単結合；及びYが酸素原子である前記(1)記載の化合物、

(28) A環がハロゲン、ヒドロキシ又はC<sub>1-6</sub>アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環、B環がチオフェン環、Zがハロゲンで置換されたフェニル基及びR<sup>1</sup>が(1)ヒドロキシ、(2)フェニル又は(3)C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル又はC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルで置換されていてもよいアミノで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル又はC<sub>7-14</sub>アラルキル基である前記(1)記載の化合物、

【0007】(29) A環がハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロゲン-C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>7-14</sub>アラルキルオキシ、ベンゾイル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>3-14</sub>シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ、イミダゾール-1-イル-C<sub>1-6</sub>アルコキ

シ、C<sub>7-14</sub>アラルキルオキシカルボニル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ又はヒドロキシフェニル-C<sub>1-6</sub>アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環、B環がC<sub>1-6</sub>アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環又はチオフェン環、Zがハロゲン、ホルミル、ハロゲン-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、オキシ及びピロリジニルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール、C<sub>3-14</sub>シクロアルキル、ピペリジル、チエニル、フリル、ピリジル、チアゾリル、インドリル又はC<sub>1-6</sub>アルキル基、DがC<sub>1-6</sub>アルキレン基、Gが結合手、又はフェニレンを含有していてもよく、かつフェニルで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基、R<sup>1</sup>が水素原子、(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルで置換されてい

もよいC<sub>1-6</sub>アルキル、ベンゾイルオキシカルボニル及びC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルから選ばれる1又は2個の置換基を有していてもよいアミノ、(4) (i) ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、カルボキシ又はC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、(ii) ヒドロキシで置換されていてもよいフェニル、(iii) ベンゾイル又は(iv) モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ、(5) C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、(6) ヒドロキシ又はハロゲン-C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいフェニル又は(7) チェニル、フリル、チアゾリル、インドリル又はベンジルオキシカルボニルピペリジルで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>6-14</sub>アリール基又はC<sub>7-14</sub>アラルキル基、R<sup>2</sup>が(1) 無置換のアミノ基、(2) ピペリジル基又は(3) (i) ベンジル、(ii) アミノ又はフェニルで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、(iii) モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルカルバ

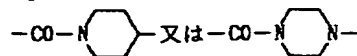
----- が二重結合でYが窒素原子、又は ----- が単結合でYが酸素原子又は

-N(R<sup>4</sup>)- (R<sup>4</sup>が水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基)、及びB環がR<sup>2</sup>と結合して形成する環がテトラヒドロイソキノリン環である前記(1)記載の化合物、

【0008】(30) 3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、(3S,5S)-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-[2-(4-ビフェニル)エチル]-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(2-アミノメチルチオフエン-5-イル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-[(1-アミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(4-ヒドロキシベンジ

モイル、(iv) C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、(v) C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、(vi) ピペリジルカルボニル及び(vii) ハロゲン又はアミノで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルから選ばれる1又は2個の置換基を有していてもよいアミノ基、Eが結合手、-CON(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>b</sup>)CO-、-N(R<sup>b</sup>)CON(R<sup>c</sup>)-、-COO-

【化18】



(R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>及びR<sup>c</sup>がそれぞれ水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基)、Lが-O-を介していてもよく、かつC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基、Xが酸素原子、

【化19】

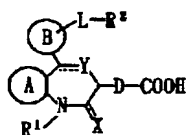
-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アセチルアミノベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ヒドロキシベンジル)-7-メチルオキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[4-[(1-アミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-

29

4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩又は3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-5-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩である前記(1)記載の化合物、

【0009】(31)一般式

【化20】



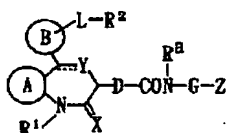
〔式中の記号は前記(1)記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と一般式

【化21】



〔式中の記号は前記(1)記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする一般式

【化22】



〔式中の記号は前記(1)記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩の製造法、(32)前記(1)記載の化合物を含有することを特徴とする医薬、(33)ソマトスタチン受容体作動薬である前記(32)記載の医薬、(34)糖尿病、肥満、糖尿病合併症又は難治性下痢の予防又は治療剤である前記(32)記載の医薬等に関する。前記式中、A環は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素又は置換基を有していてもよい芳香族複素環を示す。A環としては、例えば置換基を有していてもよい芳香族炭化水素が好ましく、特に置換基を有していてもよいベンゼン環等が汎用される。A環で表される該「芳香族炭化水素」としては、例えば6ないし14個の炭素原子で構成される芳香族炭化水素(例えば、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン等のC<sub>6-14</sub>アリール)等が挙げられ、特にベンゼンが汎用される。

【0010】A環で表される該「芳香族複素環」としては、例えば単環式芳香族複素環、多環式芳香族縮合複素環等が挙げられる。該「単環式芳香族複素環」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有する5又は6員の単環式芳香族複素環等が挙げられ、具体的に

30

は、例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、フラザン、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、トリアジン等が用いられる。該「多環式芳香族縮合複素環」としては、例えばベンゼン環及び該「単環式芳香族複素環」の2又は3個が縮合して形成される2又は3環式芳香族縮合複素環等が挙げられ、具体的には、例えばベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾ[b]チオフェン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、1, 2-ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、1, 2-ベンゾイソチアゾール、1H-ベンゾトリアゾール、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フトラジン、ナフチリジン、プリン、プテリジン、カルバゾール、 $\alpha$ -カルボリン、 $\beta$ -カルボリン、 $\gamma$ -カルボリン、アクリジン、フェノキサジン、フェノチアジン、フェナジン、フェノキサチン、チアントレン、フェナトリジン、フェナトロリン、インドリジン、ピロロ[1, 2-b]ピリダジン、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、イミダゾ[1, 5-a]ピリジン、イミダゾ[1, 2-a]ピリダジン、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン等が用いられる。A環で表される該「芳香族複素環」としては、例えば該「単環式芳香族複素環」が好ましく、特にフラン、チオフェン、ピリジン等が汎用される。

【0011】該「芳香族炭化水素」、「芳香族複素環」及び「ベンゼン環」が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、C<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、イソプロピル等)、ハロゲン-C<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基等;例えばトリフルオロメチル等)、フェニル基、ベンジル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、イソプロポキシ等)、ハロゲン-C<sub>1-6</sub>アルコキシ基(例えば、1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換されたC<sub>1-6</sub>アルコキシ基;トリフルオロメトキシ、クロロプロピルオキシ等)、フェノキシ基、C<sub>1-14</sub>アラルキルオキシ基(例えば、ベンジロキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ等)、ホルミルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルオキシ基(例えば、アセチルオキシ等)、C<sub>1-6</sub>アルキ

ルチオ基 (例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、t-ブチルチオ、イソプロピルチオ等)、ハロゲン-C<sub>1-6</sub>-アルキルチオ基 (例えば、1 ないし 5 個の該「ハロゲン原子」で置換された C<sub>1-6</sub>-アルキルチオ基; 例えば、トリフルオロメチルチオ等)、ヒドロキシ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ホルミル基、C<sub>1-6</sub>-アルキル-カルボニル基 (例えば、アセチル、プロピオニル等)、ベンゾイル基、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ-カルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等)、フェノキシカルボニル基、アミノ基、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>-アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、ホルミルアミノ基、C<sub>1-6</sub>-アルキル-カルボニルアミノ基 (例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等)、カルバモイル基、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>-アルキル-カルバモイル基

(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル等)、スルホ基、C<sub>1-6</sub>-アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル等)、ベンゾイル-C<sub>1-6</sub>-アルコキシ基 (例えば、ベンゾイルメチルオキシ等)、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>-アルコキシ基 (例えば、ヒドロキシエチルオキシ等)、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ-カルボニル-C<sub>1-6</sub>-アルコキシ基 (例えば、メトキシカルボニルメチルオキシ等)、C<sub>3-14</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>-アルコキシ基 (例えば、シクロヘキシルメチルオキシ等)、イミダゾール-1-イル-C<sub>1-6</sub>-アルコキシ基 (例えば、イミダゾール-1-イルプロピルオキシ等)、C<sub>7-14</sub>-アラルキルオキシ-カルボニル-C<sub>1-6</sub>-アルコキシ基 (例えば、ベンジルオキシカルボニルメチルオキシ等)、ヒドロキシフェニル-C<sub>1-6</sub>-アルコキシ基 (例えば、[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]オキシ等)、C<sub>7-14</sub>-アラルキルオキシ-カルボニル基 (例えば、ベンジルオキシカルボニル等)、モノ又はジ-C<sub>1-6</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-6</sub>-アルコキシ (例えば、メチルアミノメトキシ、エチルアミノエトキシ、ジメチルアミノメトキシ等)、モノ又はジ-C<sub>1-6</sub>-アルキルアミノ-カルボニルオキシ

(例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ等)等が挙げられ、特に該「ハロゲン原子」等が汎用される。該「芳香族炭化水素環」、「芳香族複素環」及び「ベンゼン環」は、これらの置換基から選ばれる 1 ないし 4 個の置換基を有していてもよい。A 環における置換基の置換位置としては 7 位又は 8 位が好ましく、置換基数としては 1 又は 2 個が好ましい。

【0012】A 環としては例えば置換基を有していてもよいベンゼン環等が好ましく、中でもハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ、ハロゲン-C<sub>1-6</sub>-アルコキシ、

C<sub>7-14</sub>-アラルキルオキシ、ベンゾイル-C<sub>1-6</sub>-アルコキシ、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>-アルコキシ、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ-カルボニル-C<sub>1-6</sub>-アルコキシ、C<sub>3-14</sub>-シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>-アルコキシ、イミダゾール-1-イル-C<sub>1-6</sub>-アルコキシ、C<sub>7-14</sub>-アラルキルオキシ-カルボニル-C<sub>1-6</sub>-アルコキシ又はヒドロキシフェニル-C<sub>1-6</sub>-アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環等がさらに好ましく、ハロゲン (好ましくは塩基等)、ヒドロキシ又は C<sub>1-6</sub>-アルコキシ (好ましくはメトキシ等) で置換されていてもよいベンゼン環が最も好ましい。前記式中、B 環は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素又は置換基を有していてもよい芳香族複素環を示す。B 環としては、例えば置換基を有していてもよい芳香族炭化水素が好ましく、特に、置換基を有していてもよいベンゼン環が汎用される。B 環で表される該「芳香族炭化水素」としては、例えば 6 ないし 14 個の炭素原子で構成される芳香族炭化水素 (例えば、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン等の C<sub>6-14</sub>-アリール) 等が挙げられ、特にベンゼンが汎用される。

【0013】B 環で表される該「芳香族複素環」としては、例えば単環式芳香族複素環、多環式芳香族縮合複素環等が挙げられる。該「単環式芳香族複素環」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を有する 5 又は 6 員の単環式芳香族複素環等が挙げられ、具体的には、例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、フラザン、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、トリアジン等が用いられる。該「多環式芳香族縮合複素環」としては、例えばベンゼン環及び該「単環式芳香族複素環」の 2 又は 3 個が縮合して形成される 2 又は 3 環式芳香族縮合複素環等が挙げられ、具体的には、例えばベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾ [b] チオフェン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、1, 2-ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、1, 2-ベンゾイソチアゾール、1H-ベンゾトリアゾール、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ナフチリジン、プリン、プテリジン、カルバゾール、α-カルボリン、β-カルボリン、γ-カルボリン、アクリジン、フェノキサジン、フェノチアジン、フェナジン、フェノキサチン、チアントレン、フェナトリジン、フェナトロリン、インドリジン、ピロロ [1, 2-b] ピリダジン、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、イミダゾ [1,

5-a] ピリジン、イミダゾ [1, 2-a] ピリダジン、イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン等が用いられる。B環で表される該「芳香族複素環」としては、例えば該「単環式芳香族複素環」が好ましく、特にフラン、チオフェン、ピリジン等（とりわけチオフェン等）が汎用される。該「芳香族炭化水素環」、「芳香族複素環」及び「ベンゼン環」が有していてもよい置換基としては、例えばA環における該「芳香族炭化水素」等が有していてもよい置換基と同様のもの等が挙げられる。該「芳香族炭化水素環」、「芳香族複素環」及び「ベンゼン環」は、これらの置換基から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい。

【0014】B環としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環又は芳香族複素環等が好ましく、中でもC<sub>1-6</sub>アルコキシ（好ましくはメトキシ等）で置換されていてもよいベンゼン環又はチオフェン環等がさらに好ましく、無置換のベンゼン環又はチオフェン環が最も好ましい。また、B環はR<sup>2</sup>と結合して「置換基を有していてもよい非芳香族縮合含窒素複素環」を形成していてもよい。B環とR<sup>2</sup>が結合して形成される該「非芳香族縮合含窒素複素環」としては、例えば、ベンゼン環及び窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を有する5又は6員の単環式非芳香族複素環が縮合して形成される2環式非芳香族縮合含窒素複素環等が挙げられ、具体的には、例えばテトラヒドロイソキノリン（例えば1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン）、テトラヒドロキノリン（例えば1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン）、イソインドリン、インドリン、2, 3-ジヒドロベンゾチアゾール、2, 3-ジヒドロベンゾオキサゾール、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾチアジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾオキサゼピン等が用いられ、中でもテトラヒドロイソキノリンが好ましい。該「非芳香族縮合含窒素複素環」が有していてもよい置換基としては、例えばB環における該「芳香族炭化水素環」、「芳香族複素環」及び「ベンゼン環」が有していてもよい置換基と同様のもの等が挙げられる。該「非芳香族縮合含窒素複素環」はこれらの置換基から選ばれる1ないし4個の置換基を有していてもよい。前記式中、Zは置換基を有していてもよい環状基又は置換基を有していてもよい鎖状炭化水素基を示す。Zで表される該「環状基」としては、例えば環状炭化水素基、複素環基等が挙げられる。Zとしては、例えば置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族複素環基等が好ましく、特に置換基を有していてもよいフェニル基等が汎用される。該「環状炭化水素基」としては、例えば3ないし1

4個の炭素原子から構成される脂環式炭化水素又は6ないし14個の炭素原子から構成される芳香族炭化水素基等が挙げられる。該「脂環式炭化水素基」としては、例えばC<sub>3-14</sub>シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、C<sub>3-14</sub>シクロアルケニル（例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等）、C<sub>5-14</sub>シクロアルカジェニル（例えば、2, 4-シクロペンタジエニル、1, 3-シクロヘキサジエニル等）、インダニル等が挙げられる。該「芳香族炭化水素基」としては、例えばC<sub>6-14</sub>アリール（例えば、フェニル、ナフチル、アントラニル、フェナントリル等）等が挙げられる。該「複素環基」としては、例えば単環式複素環基、多環式縮合複素環基等が挙げられる。該「単環式複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を有する5又は6員の単環式複素環基等が挙げられ、具体的には、例えば単環式芳香族複素環基（例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル等）、単環式非芳香族複素環基（例えば、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等）等が用いられる。該「多環式縮合複素環基」としては、例えばベンゼン環及び該「単環式芳香族複素環」の2又は3個が縮合して形成される2又は3環式芳香族縮合複素環基及びこれらの部分還元体等が挙げられ、具体的には、多環式芳香族縮合複素環基（例えば、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾ [b] チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フトラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチエニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、イミダゾ [1, 5-a] ピリジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリダジニル、イミダゾ

[1, 2-a] ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ  
[4, 3-a] ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ  
[4, 3-b] ピリダジニル等)、多環式非芳香族縮合  
複素環 (例えば、イソクロマニル、クロマニル、インド  
リル、イソインドリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ  
イソキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル  
等) 等が用いられる。

【0015】Zで表される該「環状基」が有していても  
よい置換基としては、例えばA環における該「芳香族炭  
化水素」等が有していてもよい置換基と同様のもの等の  
他、オキソ基、チオオキソ基等が挙げられる。該「環状  
基」は、これらの置換基から選ばれる1ないし5個の置  
換基を有していてもよい。Zで表される該「鎖状炭化水  
素基」としては、例えばR'で表される後記「炭化水素  
基」における「脂肪族炭化水素基」と同様のもの等が挙  
げられる。Zで表される該「鎖状炭化水素基」が有して  
いてもよい置換基としては、例えばR'で表される後記  
「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のもの  
等が挙げられる。Zとしては、例えばハロゲン、ホルミ  
ル、ハロゲン-C<sub>1-10</sub>-アルキル、C<sub>1-10</sub>-アルコキシ、C<sub>1-10</sub>-  
アルキル-カルボニル、オキソ及びピロリジニルから  
選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>-  
アリール基 (好ましくはフェニル等)、C<sub>3-10</sub>-シク  
ロアルキル基、ピペリジル基、チエニル基、フリル基、  
ピリジル基、チアゾリル基、インドリル基又はC<sub>1-10</sub>-ア  
ルキル基等が好ましく、中でもハロゲン (好ましくはフッ  
素等) で置換されたフェニル基等が好ましい。Zで示さ  
れる環状基における置換基の置換位置としてはオルト位  
が好ましく、置換基数は1個が好ましい。前記式中、D  
は結合手又は置換基を有していてもよい2価の炭化水素  
基を示し、置換基を有していてもよい2価の炭化水素基  
が好ましい。Dで表される該「2価の炭化水素基」とし  
ては、例えば、炭素数1ないし10個の直鎖状の2価の  
炭化水素基等が用いられ、具体的には、例えばC<sub>1-10</sub>-ア  
ルキレン基 (例えば、メチレン、エチレン、プロピレ  
ン、ブチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ペ  
プタメチレン、オクタメチレン等) 等が挙げられ、特にC<sub>1-10</sub>-  
アルキレン基 (例えば、メチレン、エチレン、プロ  
ピレン、ブチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン  
等) が挙げられる。該「2価の炭化水素基」は、その任  
意の位置に、例えばC<sub>3-10</sub>-シクロアルキレン (例えば、  
1, 4-シクロヘキシレン等)、フェニレン (例えば  
1, 4-フェニレン、1, 2-フェニレン等) 等を含ん  
でいてもよい。Dで表される該「2価の炭化水素基」が  
有していてもよい置換基としては、例えばC<sub>1-10</sub>-アルキ  
ル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピ  
ル等)、ハロゲン-C<sub>1-10</sub>-アルキル基 (例えば、1ない  
し5個の該「ハロゲン原子」で置換されたC<sub>1-10</sub>-アルキ  
ル基; 例えばトリフルオロメチル等)、フェニル基、ベン  
ジル基等が挙げられる。該「2価の炭化水素基」は、

これらの置換基を1ないし3個有していてもよい。D  
は、例えばC<sub>1-10</sub>-アルキレン基 (例えば、メチレン、エ  
チレン、プロピレン等、好ましくはメチレン等) 等が汎  
用される。前記式中、Gは結合手又は置換基を有してい  
てもよい2価の炭化水素基を示す。Gで表される「置換  
基を有していてもよい2価の炭化水素基」としては、例  
えばDで表される前記「置換基を有していてもよい2価  
の炭化水素基」と同様のもの等が用いられる。Gは、例  
えば結合手、又はフェニレンを含有していてもよく、フ  
ェニルで置換されていてもよいC<sub>1-10</sub>-アルキレン基等が  
好ましく、例えばC<sub>1-10</sub>-アルキレン基 (例えば、メチレ  
ン、エチレン、プロピレン等) 等が汎用される。ここ  
で、Gで示されるC<sub>1-10</sub>-アルキレン基はC<sub>1-10</sub>-アルキレン  
基とE又はZとの間にフェニレンを介してもよいし、C<sub>1-10</sub>-  
アルキレン基内にフェニレンを有していてもよい。  
前記式中、R'は水素原子、置換基を有していてもよい  
炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環基を示  
す。R'としては、置換基を有していてもよい炭化水素  
基が好ましい。

【0016】R'で表される該「炭化水素基」として  
は、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、アリ  
ール基、アラルキル基等が挙げられ、特に脂肪族炭化水  
素基等が汎用される。該「脂肪族炭化水素基」として  
は、炭素数1ないし10個の脂肪族炭化水素基 (例え  
ば、C<sub>1-10</sub>-アルキル基、C<sub>2-10</sub>-アルケニル基、C<sub>2-10</sub>-ア  
ルキニル基等) 等が挙げられる。該「C<sub>1-10</sub>-アルキル  
基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イ  
ソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブ  
チル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メ  
チルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメ  
チルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、3, 3-ジメチ  
ルプロピル、3, 3-ジメチルプロピル、2-エチルプロ  
ピル、ヘプチル等が挙げられ、好ましくは、例えばC<sub>1-10</sub>-  
アルキル基 (例えば、プロピル、イソプロピル、イソブ  
チル、ネオペンチル等) 等が挙げられ、特にイソブチ  
ル、ネオペンチル等が汎用される。該「C<sub>2-10</sub>-アルケ  
ニル基」としては、例えばビニル、アリル、イソプロペ  
ニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-  
1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ブ  
テニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-  
ブテニル、2-メチル-1-ブテニル、3-メチル-  
2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-  
ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテ  
ニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセ  
ニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等が挙げられ、特  
にC<sub>2-10</sub>-アルケニル基 (例えば、ビニル、アリル、イソ  
プロペニル、2-メチルアリル、2-メチル-1-プロ  
ペニル、2-メチル-2-プロペニル、3-メチル-2-  
ブテニル等) 等が汎用される。該「C<sub>2-10</sub>-アルキニ  
ル基」としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-

プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等が挙げられ、特にC<sub>2-6</sub>-アルキニル基（例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル等）等が汎用される。

【0017】該「脂環式炭化水素基」としては、例えば炭素数3ないし10個の脂環式炭化水素基（例えば、C<sub>3-10</sub>-シクロアルキル基、C<sub>3-10</sub>-シクロアルケニル基、C<sub>6-10</sub>-シクロアルカジエニル基等）等が挙げられる。該「C<sub>3-10</sub>-シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等）等が挙げられる。該「C<sub>3-10</sub>-シクロアルケニル基」としては、例えば1-シクロペンテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等が挙げられる。該「C<sub>6-10</sub>-シクロアルカジエニル基」としては、例えば2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル等が挙げられる。該「アリール基」としては、例えばC<sub>6-14</sub>-アリール基（例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等）等が挙げられる。該「アラルキル基」としては、例えばC<sub>7-14</sub>-アラルキル基（例えば、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、2-ナフチルメチル等）等が挙げられる。該「炭化水素基」が有しているもよい置換基としては、例えばハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、イミノ基、置換基を有しているもよいアミノ基、置換基を有しているもよいヒドロキシ基、置換基を有しているもよいカルボキシ基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、置換基を有しているもよい複素環基等が挙げられる。また、該「炭化水素基」の中で、芳香族環を含む基に関しては、前記の置換基に加えて、さらにアルキル基、ハロゲンアルキル基、置換基を有しているもよいアリール基を有しているもよい。これらの置換基は、該「炭化水素基」上に1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）置換されていてもよい。該「炭化水素基」の置換基である該「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。

【0018】該「炭化水素基」の置換基である該「置換基を有しているもよいアミノ基」としては、例えば

(1) (i) 1ないし5個の該「ハロゲン原子」で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>-アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、トリフルオロメチル等）、フェニル基、ベンジル基、(ii) ホルミル基、C<sub>1-6</sub>-アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、ベンゾイル基、(iii) C<sub>1-6</sub>-ア

ルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等）、C<sub>7-14</sub>-アラルキルオキシ-カルボニル基（例えば、ベンジロキシカルボニル等）、(iv) スルホ基、C<sub>1-6</sub>-アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、sec-プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル等）及び(v) C<sub>1-6</sub>-アルキルアミノ-カルボニル基（例えば、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル等）等から選ばれる1又は2個の置換基を有しているもよいアミノ基、及び(2) ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジル基、4-フェニルピペリジル基等が挙げられる。

【0019】該「炭化水素基」の置換基である該「置換基を有しているもよいヒドロキシ基」が有しているもよい置換基としては、例えば (i) 置換基を有しているもよいC<sub>1-6</sub>-アルキル基、(ii) 置換基を有しているもよいC<sub>6-10</sub>-アリール基、(iii) 置換基を有しているもよいC<sub>7-14</sub>-アラルキル基及び(iv) アシル基等が挙げられる。該「置換基を有しているもよいC<sub>1-6</sub>-アルキル基」の「C<sub>1-6</sub>-アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル等が挙げられる。該「C<sub>1-6</sub>-アルキル基」は、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ヒドロキシ基、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等）、ホルミル基、C<sub>1-6</sub>-アルキル-カルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、カルボキシ基、C<sub>1-6</sub>-アルコキシ-カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等）、アミノ基、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>-アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジル基、4-フェニルピペリジル基、カルバモイル基、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>-アルキル-カルバモイル基（例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル等）、フェノキシ基、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>-アルキル-カルバモイルオキシ基（例えば、N-メチルカルバモイルオキシ、N-エチルカルバモイルオキシ、N, N-ジメチルカルバモイルオキシ、N, N-ジエチルカルバモイルオキシ等）、ホルミルアミノ基、C<sub>1-6</sub>-アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチルアミノ等）、ホルミルオキシ基及びC<sub>1-6</sub>-アルキル-カルボニルオキ



シ基（例えば、アセトキシ等）等から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。該「置換基を有していてもよい  $C_{1-10}$  アリール基」の「 $C_{1-10}$  アリール基」としては、例えばフェニル、ナフチル等が挙げられる。該「 $C_{1-10}$  アリール基」は、例えば該「 $C_{1-10}$  アルキル基」が有していてもよい置換基に加え、 $C_{1-10}$  アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等）及びハロゲン  $C_{1-10}$  アルキル基（例えば、トリフルオロメチル等の 1 ないし 5 個の該「ハロゲン原子」で置換された  $C_{1-10}$  アルキル基等）等から選ばれる 1 ないし 5 個の置換基を有していてもよい。該「置換基を有していてもよい  $C_{1-10}$  アラルキル基」の「 $C_{1-10}$  アラルキル基」としては、例えばベンジル、フェネチル等が挙げられる。該「 $C_{1-10}$  アラルキル基」が有していてもよい置換基としては、該「 $C_{1-10}$  アリール基」が有していてもよい置換基と同様のもの等が挙げられ、その置換基数は 1 ないし 5 個である。該「アシル基」としては、例えばホルミル基、 $C_{1-10}$  アルキルカルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、 $t$ -ブチルカルボニル等）、ベンゾイル基、 $C_{1-10}$  アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、 $sec$ -プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、 $t$ -ブトキシカルボニル等）、ベンジルオキシカルボニル基、 $C_{1-10}$  アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、 $sec$ -プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、 $t$ -ブチルスルホニル等）、カルバモイル基、モノー又はジ- $C_{1-10}$  アルキルカルバモイル基（例えば、 $N$ -メチルカルバモイル、 $N$ -エチルカルバモイル、 $N$ 、 $N$ -ジメチルカルバモイル、 $N$ 、 $N$ -ジエチルカルバモイル等）等が挙げられ、これらはさらに、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ヒドロキシ基、 $C_{1-10}$  アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等）、ホルミル基、 $C_{1-10}$  アルキルカルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、カルボキシ基、 $C_{1-10}$  アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、 $sec$ -プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等）、アミノ基、モノー又はジ- $C_{1-10}$  アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジル基、4-フェニルピペリジル基、4-ベンジルオキシカルボニルピペリジル基、カルバモイル基、モノー又はジ- $C_{1-10}$  アルキルカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等）、フェノキシ基、モノー又はジ- $C_{1-10}$  アルキルカルバモイルオキシ基（例えば、メチルカルバモイルオ

キシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等）、ホルミルアミノ基、 $C_{1-10}$  アルキルカルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等）、ホルミルオキシ基及び  $C_{1-10}$  アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ等）等から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。

【0020】該「炭化水素基」の置換基である該「置換基を有していてもよいカルボキシ基」が有していてもよい置換基としては、例えば  $C_{1-10}$  アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 $t$ -ブチル等）、ベンジル基、モノー又はジ- $C_{1-10}$  アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）等が挙げられる。該「炭化水素基」の置換基である該「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の  $C_{3-10}$  シクロアルキル基等が挙げられる。該「炭化水素基」の置換基である該「シクロアルケニル基」としては、例えば 1-シクロペンテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等の  $C_{3-10}$  シクロアルケニル基等が挙げられる。該「炭化水素基」の置換基である該「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を有する 5 又は 6 員の単環式複素環基（例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等）、ならびにベンゼン環、前記「5 又は 6 員の単環式複素環」が縮合することによって形成される 2 又は 3 環式縮合複素環基（例えば、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾ [b] チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、

γ-カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、イミダゾ [1, 5-a] ピリジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリダジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジニル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジニル、イソクロマニル、クロマニル、インドリニル、イソインドリニル等) 等が挙げられる。該「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えばA環における該「芳香族炭化水素」等が有していてもよい置換基と同様のもの等の他、オキシ基及びピロリジニル基等が挙げられる。該「複素環基」は、これらの置換基から選ばれる 1 ないし 5 個の置換基を有していてもよい。

【0021】該「炭化水素基」の置換基である該「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等が挙げられる。該「炭化水素基」の置換基である該「ハロゲンアルキル基」としては、1 ないし 5 個のハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等) で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基 (例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル等) 等が挙げられる。該「炭化水素基」の置換基である該「置換基を有していてもよいアリール基」の「アリール基」としては、例えばフェニル、ナフチル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等のC<sub>6-14</sub>アリール基等が挙げられる。該「フェニル基」は、例えばハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、C<sub>1-6</sub>アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル等)、ハロゲン-C<sub>1-6</sub>アルキル基 (例えば、1 ないし 5 個の該「ハロゲン原子」で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基; 例えばトリフルオロメチル等)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、t-ブトキシ等)、C<sub>7-14</sub>アラルキルオキシ基 (例えば、ベンジルオキシ等)、ヒドロキシ基、アミノ基、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、カルボキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基 (例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等)、ニトロ基及びシアノ基から選ばれる 1 ないし 5 個の置換基を有していてもよい。



【0022】R<sup>1</sup>で表される「置換基を有していてもよ

い複素環基」としては、前記「炭化水素基」上の置換基として例示された「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のもの等が用いられる。R<sup>1</sup>としては、例えば水素原子、(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニルで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、ベンゾイルオキシカルボニル及びC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルから選ばれる 1 又は 2 個の置換基を有していてもよいアミノ、(4)(i)ヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル、カルボキシル又はC<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニルで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、(ii)ヒドロキシで置換されていてもよいフェニル、(iii)ベンゾイル又は(iv)モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ-カルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ、(5)C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、(6)ヒドロキシ又はハロゲン-C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいフェニル又は(7)チエニル、フリル、チアゾリル、インドリル又はベンジルオキシカルボニルピペリジニルで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>6-14</sub>アリール基又はC<sub>7-14</sub>アラルキル基等が好ましく、中でもヒドロキシ、フェニルあるいはC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル又はC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルで置換されていてもよいアミノでそれぞれ置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基又はC<sub>7-14</sub>アラルキル基等が好ましい。R<sup>1</sup>で示されるアラルキル基における置換基の置換位置としてはパラ位が好ましい。前記式中、R<sup>2</sup>は置換されていてもよいアミノ基を示す。該「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば (i) 無置換のアミノ基、(ii) 置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基及びアシル基から選ばれる 1 又は 2 個の置換基を有するアミノ基、及び (iii) 置換基を有していてもよい含窒素複素環基等が挙げられる。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、R<sup>1</sup>で表される該「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のもの等が用いられる。該「置換基を有していてもよい複素環基」としては、R<sup>1</sup>で表される該「置換基を有していてもよい複素環基」と同様のもの等が用いられる。

【0023】該「アシル基」としては、例えばホルミル基、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基 (例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等)、ベンゾイル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル等)、C<sub>7-14</sub>アラルキルオキシ-カルボニル基 (例えばベンジルオキシカルボニル等)、ピペリジン-4-イルカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、sec-プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル等)、カルバモイル基、モノ-又はジ-C<sub>1-6</sub>アルキル-カルバモイル基 (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイ

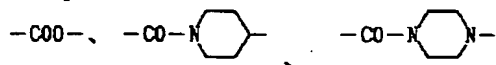
ル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等) 等が挙げられ、これらはさらに、例えばハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等)、ホルミル基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル基 (例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等)、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等)、アミノ基、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジル基、4-フェニルピペリジル基、カルバモイル基、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基 (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等)、フェノキシ基、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイルオキシ基 (例えば、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等)、ホルミルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルアミノ基 (例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチルアミノ等)、ホルミルオキシ基及び $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基 (例えば、アセトキシ等) 等から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。

【0024】該「置換基を有していてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環基」としては、例えば結合手を有する窒素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子

前記式中、Eは結合手、 $-\text{CON}(\text{R}^*)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^*)\text{CO}-$ 、 $-\text{CON}$  $-\text{CON}$  $-\text{N}(\text{R}^*)\text{CON}(\text{R}^*)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^*)\text{COO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^*)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^*)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 又は $-\text{SO}_2-$  ( $\text{R}^*$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、 $\text{R}^e$  及び  $\text{R}^f$  はそれぞれ水素原子又は置換基を有し

ていてもよい炭化水素基を示し、 $\text{R}^*$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ 、 $\text{R}^e$  及び  $\text{R}^f$  はそれぞれ水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基 (例えば、メチル等) が好ましく、特に水素原子が汎用される。)を示す。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、例えば $\text{R}^f$ で表される前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のもの等が用いられる。Eとしては、例えば $-\text{CON}(\text{R}^*)-$  ( $\text{R}^*$ は前記と同意義を示し、好ましくは水素原子又はアルキル基である) 等が用いられ、結合手、

【化24】



( $\text{R}^*$ 、 $\text{R}^b$  及び  $\text{R}^c$  は前記と同意義を示し、好ましくは

から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を有していてもよい 5 ないし 7 員の含窒素複素環基 (例えば、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、1-ピロリル、1-ピロリジニル、1-ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル等) あるいはこの 5 ないし 7 員の含窒素複素環基にベンゼン、ピリジン等が縮合した環 (例えば、1-ベンズイミダゾリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル、1-インドリル等) 等が挙げられる。該「含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えばA環における該「芳香族炭化水素」が有していてもよい置換基と同様のもの等が用いられ好ましくはハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、 $C_{1-6}$ アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、イソプロピル等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、イソプロポキシ等) であり、置換基の数としては 1 ないし 5 個である。 $\text{R}^2$  としては、例えば無置換のアミノ基、ピペリジル基又はベンジル、アミノ又はフェニルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、モノ-又はジ- $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ピペリジルカルボニル及びハロゲン又はアミノで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルカルボニルから選ばれる 1 又は 2 個の置換基を有していてもよいアミノ基等が好ましく、置換でも無置換のアミノ基が好ましい。

【0025】

【化23】

水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基である) 等が好ましく、中でも特に $-\text{CONH}$ が汎用される。

【0026】前記式中、Lは2価の基を示す。該「2価の基」としては、例えば置換基を有していてもよい、 $-\text{O}-$ 又は $-\text{S}-$ を介していてもよい2価の炭化水素基等が挙げられる。Lは、例えば置換基を有していてもよい2価の炭化水素基が好ましく、特に置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基が汎用される。該「置換基を有していてもよい2価の炭化水素基」としては、例えばDで表される前記「置換基を有していてもよい2価の炭化水素基」と同様のもの等が用いられる。該「置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基」の「 $C_{1-6}$ アルキレン基」としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン等) 等が挙げられる。該「 $C_{1-6}$ アル

キレン基」は、例えば 1 ないし 5 個の  $C_{1-5}$  アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等）等を有していてもよい。L としては例えば  $-O-$  を介していてもよい、 $C_{1-5}$  アルキルで置換されていてもよい  $C_{1-5}$  アルキレン基等が好ましく、中でも C

前記式中、 $\equiv$  は単結合又は二重結合を示す。好ましくは単結合が汎用される。

## 【化 2 6】

前記式中、Y は  $\equiv$  が二重結合のとき窒素原子を示し、 $\equiv$  が単結合のとき酸素原子、 $-N(R^4)-$  ( $R^4$  は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基又はアシル基を示す) 又は  $S(O)_n$  ( $n$  は 0、1 又は 2 を示す) を示す。

【0 0 2 7】  $R^4$  で表される該「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、 $R^1$  において記載される該「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のもの等が用いられる。 $R^4$  で表される該「アシル基」としては、例えばホルミル基、 $C_{1-5}$  アルキルカルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、ベンゾイル基、 $C_{1-5}$  アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、ベンジルオキシカルボニル基、 $C_{1-5}$  アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、sec-プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル等）、カルバモイル基、モノー又はジ- $C_{1-5}$  アルキルカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等）等が挙げられ、これらはさらに、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ヒドロキシ基、 $C_{1-5}$  アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等）、ホルミル基、 $C_{1-5}$  アルキルカルボニル基（例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル等）、カルボキシ基、 $C_{1-5}$  アルコキシカルボニル基（例え

Y としては、例えば  $\equiv$  が二重結合のとき窒素原子、 $\equiv$  が単結合のとき酸素原子、 $-N(R^4)-$  ( $R^4$  は前記と同意義を示し、好ましくは水素原子、 $C_{1-5}$  アルキル基である) 等が好ましく、中でも  $\equiv$  が単結合のとき酸素原子である場合が好ましい。

式 (I) で表わされる化合物としては、例えば A 環がハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-5}$  アルコキシ、ハロゲン- $C_{1-5}$  アルコキシ、 $C_{7-14}$  アラルキルオキシ、ベンゾイル- $C_{1-5}$  アルコキシ、ヒドロキシ- $C_{1-5}$  アルコキシ、 $C_{1-5}$  アルコキシカルボニル- $C_{1-5}$  アルコキシ、 $C_{3-14}$  シクロアルキル- $C_{1-5}$  アルコキシ、イミダゾール-1-イル- $C_{1-5}$  アルコキシ、 $C_{7-14}$  アラルキルオキシカルボニル- $C_{1-5}$  アルコキシ又はヒドロキシフェニル- $C_{1-5}$  アルコキシで置換されていてもよいベンゼン

$C_{1-5}$  アルキレン基（好ましくはメチレン等）等が好ましい。前記式中、X は 2 個の水素原子、あるいは酸素原子又は硫黄原子を示す。好ましくは、酸素原子又は硫黄原子であり、特に酸素原子が汎用される。

## 【化 2 5】

前記式中、 $\equiv$  は単結合又は二重結合を示す。好ましくは単結合が汎用され

ば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、sec-プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等）、アミノ基、モノー又はジ- $C_{1-5}$  アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、ピロリジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、4-メチルピペリジル基、4-フェニルピペリジル基、カルバモイル基、モノー又はジ- $C_{1-5}$  アルキルカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等）、フェノキシ基、モノー又はジ- $C_{1-5}$  アルキルカルバモイルオキシ基（例えば、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等）、ホルミルアミノ基、 $C_{1-5}$  アルキルカルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等）、ホルミルオキシ基及び  $C_{1-5}$  アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ等）等から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。

【0 0 2 8】  $R^4$  は水素原子又は  $C_{1-5}$  アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等）等が好ましい。

## 【化 2 7】

前記式中、 $\equiv$  が二重結合のとき窒素原子、 $\equiv$  が単結合のとき酸素原子、 $-N(R^4)-$  ( $R^4$  は前記と同意義を示し、好ましくは水素原子、 $C_{1-5}$  アルキル基である) 等が好ましく、中でも  $\equiv$  が単結合のとき酸素原子である場合が好ましい。

環、B 環が  $C_{1-5}$  アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環又はチオフェン環、あるいは  $R^2$  と結合してテトラヒドロイソキノリン環、Z がハロゲン、ホルミル、ハロゲン- $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルコキシ、 $C_{1-5}$  アルキルカルボニル、オキシ及びピロリジニルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基、 $C_{3-14}$  シクロアルキル基、ピペリジル基、チエニル基、フリル基、ピリジル基、チアゾリル基、インドリル基又は  $C_{1-5}$  アルキル基、D が  $C_{1-5}$  アルキレン

基、Gが結合手、又はフェニレンを含有していてもよく、かつフェニルで置換されていてもよいC<sub>1</sub>-。アルキレン基、R<sup>1</sup>が水素原子、(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)C<sub>1</sub>-。アルキル-カルボニルで置換されていてもよいC<sub>1</sub>-。アルキル、ベンゾイルオキシカルボニル及びC<sub>1</sub>-。アルキルスルホニルから選ばれる1又は2個の置換基を有していてもよいアミノ、(4)(i)ヒドロキシ、C<sub>1</sub>-。アルキル-カルボニル、カルボキシ又はC<sub>1</sub>-。アルコキシ-カルボニルで置換されていてもよいC<sub>1</sub>-。アルキル、(ii)ヒドロキシで置換されていてもよいフェニル、(iii)ベンゾイル又は(iv)モノ-又はジ-C<sub>1</sub>-。アルキルアミノ-カルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ、(5)C<sub>2</sub>-。シクロアルキル、(6)ヒドロキシ又はハロゲン-C<sub>1</sub>-。アルキルで置換されていてもよいフェニル又は(7)チエニル、フリル、チアゾリル、インドリル又はベンジルオキシカルボニルピペリジルで置換されていてもよいC<sub>1</sub>-。アルキル基、C<sub>2</sub>-。アルケニル基、C<sub>6</sub>-。アリール基又はC<sub>7</sub>-。アラルキル基、

【0029】R<sup>2</sup>が(1)無置換のアミノ基、(2)ピペリジ

Yが  $\equiv\equiv\equiv$  二重結合のとき窒素原子、 $\equiv\equiv\equiv$  が単結合のとき酸素原子、

-N(R<sup>4</sup>)- (R<sup>4</sup>が水素原子又はC<sub>1</sub>-。アルキル基)である場合等が好ましい。中でも、A環がハロゲン、ヒドロキシ又はC<sub>1</sub>-。アルコキシで置換されていてもよいベンゼン環、B環がベンゼン環又はチオフェン環あるいはR<sup>2</sup>と結合してテトラヒドロイソキノリン環、Zがハロゲンで置換されていてもよいフェニル基、DがC<sub>1</sub>-。アルキレン基、GがC<sub>1</sub>-。アルキレン基、R<sup>1</sup>が(1)ヒドロ

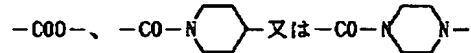
酸素原子、 $\equiv\equiv\equiv$  が単結合及びYが酸素原子である場合が好ましい。

式(1)で表わされる化合物としては、ベンゾオキサゼピン環の3位の置換基(-D-E-G-Z)がS配置で、3位と5位の置換基(B環)の相対配置がトランス体のものが好ましい。

【0030】式(1)で表わされる化合物として、好ましい具体例としては、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、(3S,5S)-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-[2-(4-ビフェニル)エチル]-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセ

トアミド又はその塩、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(2-アミノメチルチオフェン-5-イル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-[(1-アミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アセチルアミノベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベン

10 【化28】



(R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>及びR<sup>c</sup>がそれぞれ水素原子又はC<sub>1</sub>-。アルキル基)、Lが-O-を介していてもよく、かつC<sub>1</sub>-。アルキルで置換されていてもよいC<sub>1</sub>-。アルキレン基、Xが酸素原子、

【化29】

キシ、(2)フェニル又は(3)C<sub>1</sub>-。アルキル-カルボニル又はC<sub>1</sub>-。アルキルスルホニルで置換されていてもよいアミノで置換されていてもよいC<sub>1</sub>-。アルキル基本又はC<sub>7</sub>-。アラルキル基、R<sup>2</sup>が無置換のアミノ基、Eが-CONH-、LがC<sub>1</sub>-。アルキレン基、Xが

【化30】

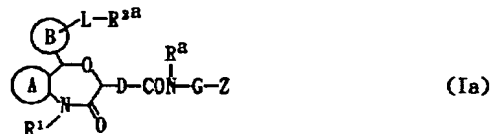
30 トアミド又はその塩、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(2-アミノメチルチオフェン-5-イル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-[(1-アミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(4-ヒドロキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アセチルアミノベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(4-メタンスルホニルアミノベンジル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベン

50

オキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、3,5-  
 トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-ア  
 ミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-  
 2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベン  
 ゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩、3,5-  
 トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-ア  
 ミノメチルフェニル)-1-(4-ヒドロキシベンジ  
 ル)-7-メチルオキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テ  
 トラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセト  
 アミド又はその塩、3,5-トランス-N-(2-フルオ  
 ロベンジル)-5-[4-[(1-アミノ-1-メチル)エ  
 チル]フェニル]-1-(4-ビフェニルメチル)-7-  
 クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,  
 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその  
 塩、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-  
 5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-  
 [2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-2-オキ  
 ソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサ  
 ゼピン-3-アセトアミド又はその塩、3,5-トラン  
 ス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメ  
 チルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-ヒ  
 ドロキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-  
 4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はそ  
 の塩及び3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジ  
 ル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-  
 オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-5-(1,2,3,  
 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-4,1-  
 ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド又はその塩等が  
 挙げられる。一般式 (I) で表される化合物又はその塩  
 は以下に示す方法又はそれに準じた方法により製造する

ことができる。一般式 (I) で表される化合物のうち、  
 一般式 (Ia) :

【化 3 1】



〔式中、R<sup>2'</sup>は前記R<sup>2</sup>において保護基（例えば、t-ブ  
 トシカルボニル、ベンジルオシカルボニル、トリチ  
 ル等）を有する基、その他の記号は前記と同意義を示  
 す。〕で表される化合物又はその塩は、例えば以下で示  
 される（方法A）、（方法B）及び（方法C）等で得ら  
 れる一般式 (IIIa)、(IIIb) 及び (IIIc) で表される  
 化合物又はこれらの塩を製造中間体とし、これらに一般  
 式 (IV)、(IV') 又は (IV'') :

【化 3 2】

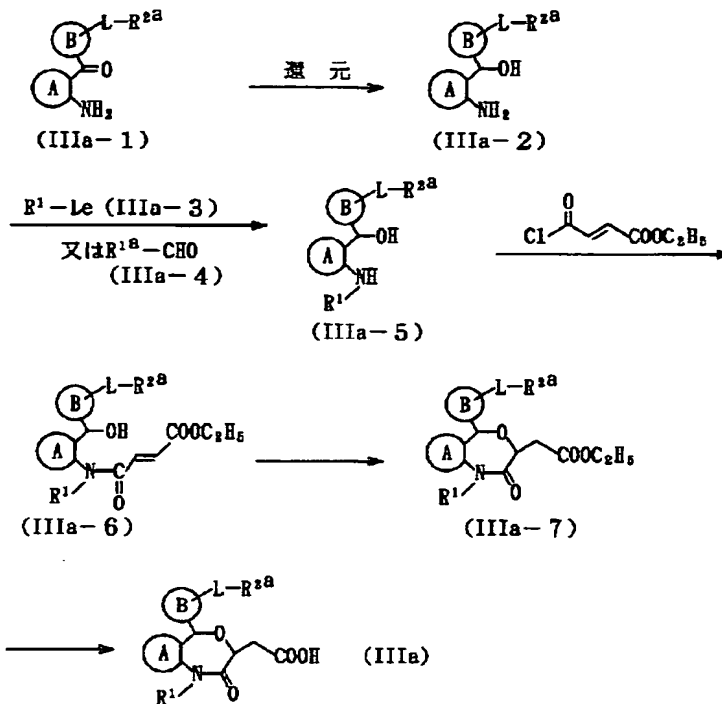


又は



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合  
 物又はその塩を反応させることにより製造することがで  
 きる。

【化 3 3】

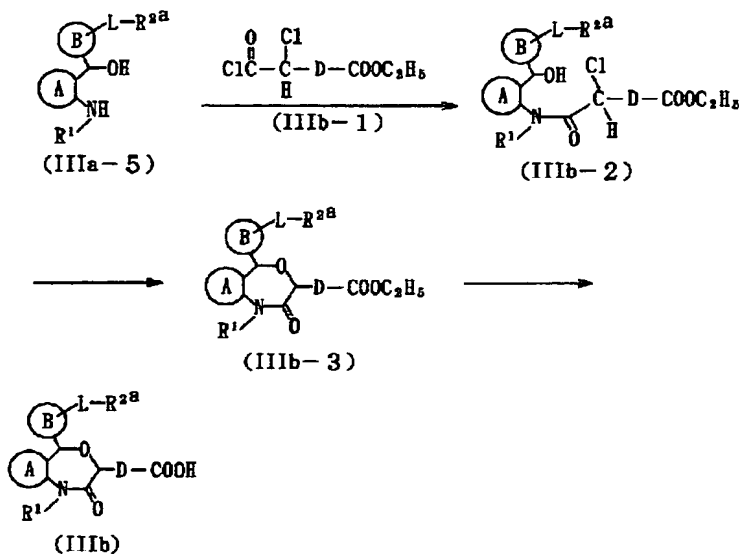
51  
(方法A)

〔式中、Leは脱離基（例えば、塩素、臭素、ヨウ素、メチルスルホニルオキシ、トリエンスルホニルオキシ等）、 $R^{18}$ は $R^1$ で表される置換基を有していてもよい炭化水素基からメチレン鎖を除いた基、その他の記号は（方法B）

前記と同意義を示す。〕

【0031】

【化34】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕

【0032】前記（方法A）における一般式（IIIa-1）で表される化合物又はその塩から一般式（IIIa-2）で表される化合物又はその塩への反応において、一般式（IIIa-1）で表される化合物又はその塩のカルボ 50

ニルの還元反応は、例えばプロトン性溶媒（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等）、もしくは非プロトン性溶媒（例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）の溶媒中、例えば金属水素錯化合物（例えば、水素化アルミニウム

リチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化トリエトキシアルミニウムナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等)で処理することにより製造することができる。このような金属水素錯化合物は、一般式(IIIa-1)で表される化合物又はその塩1モルに対して、約0.3ないし5モル当量、好ましくは約0.5ないし2モル当量程度用いられる。このときの反応温度は、約-20ないし100℃、好ましくは約20ないし50℃程度であり、反応時間は約0.5ないし24時間程度である。前記(方法A)における一般式(IIIa-2)で表される化合物又はその塩から一般式(IIIa-5)で表される化合物又はその塩への反応は、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等)、アセトン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、必要により塩基(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等)の存在下に行うことができる。この反応は、一般式(IIIa-2)で表される化合物又はその塩1モルに対して、一般式(IIIa-3)で表される化合物又はその塩を、約1ないし10モル当量、好ましくは約1ないし2モル当量程度用いる。このときの反応温度は、約0ないし100℃、好ましくは約20ないし50℃程度であり、反応時間は、約1ないし24時間、好ましくは約3ないし10時間程度である。また、一般式(IIIa-5)で表される化合物又はその塩は、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等)等の溶媒中、一般式(IIIa-2)で表される化合物又はその塩と一般式(IIIa-4)で表される化合物又はその塩との間で、例えば接触還元や、水素化ホウ素ナトリウムあるいはシアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元アミノ化等を適用することによっても製造することができる。このとき、一般式(IIIa-2)で表される化合物又はその塩1モルに対し、一般式(IIIa-4)で表される化合物又はその塩は、約1ないし10モル当量、好ましくは約1ないし2モル当量、還元剤は約0.3ないし5モル当量、好ましくは約0.5ないし1モル当量用いる。このときの反応温度は、約0ないし100℃、好ましくは約10ないし70℃であり、反応時間は、約1ないし24時間、好ましくは約3ないし10時間程度である。

【0033】前記(方法A)における一般式(IIIa-5)で表される化合物又はその塩と、塩化フマル酸モノエチルエステルとの反応及び前記(方法B)における一般式(IIIa-5)で表される化合物又はその塩と一般式

(IIIb-1)で表される化合物又はその塩との反応は、自体公知のアシル化反応を利用して行うことができる。このアシル化反応は、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エステル系溶媒(酢酸エチル、酢酸メチル等)等の溶媒中、必要により水及び塩基(例えば、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等)の存在下に行うことができる。このとき、一般式(IIIa-5)で表される化合物又はその塩1モルに対して、一般式(IIIb-1)で表される化合物又はその塩及び酸クロリド(例えば、塩化フマル酸モノエチルエステル等)は、約1ないし10モル当量、好ましくは約1ないし3モル当量程度用いられる。このときの反応温度は、約-50ないし100℃、好ましくは約0ないし50℃程度であり、反応時間は、約1ないし48時間、好ましくは約5ないし10時間程度である。前記(方法A)における一般式(IIIa-6)で表される化合物又はその塩から一般式(IIIa-7)で表される化合物又はその塩への環化反応は、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等)、アセトン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、必要により塩基(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等)の存在下に行うことができる。このとき、一般式(IIIa-6)で表される化合物又はその塩1モルに対して、これらの塩基は、約1ないし5モル当量、好ましくは約1ないし2モル当量程度用いられる。このときの反応温度は、約-20ないし200℃、好ましくは約20ないし100℃程度であり、反応時間は、約1ないし20時間、好ましくは約2ないし5時間程度である。

【0034】前記(方法B)における一般式(IIIb-2)で表される化合物又はその塩から一般式(IIIb-3)で表される化合物又はその塩への環化反応は、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等)、アセトン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、必要により塩基(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭

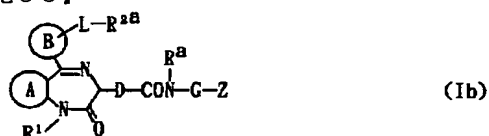


酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等)の存在下に行うことができる。このとき、一般式 (IIIb-2) で表される化合物又はその塩 1 モルに対して、これらの塩基は、約 1 ないし 5 モル当量、好ましくは約 1 ないし 2 モル当量程度用いられる。このときの反応温度は、約 -20 ないし 100℃、好ましくは約 20 ないし 100℃程度であり、反応時間は、約 1 ないし 20 時間、好ましくは約 2 ないし 5 時間程度である。前記 (方法 A) における一般式 (IIIa) で表される化合物又はその塩、及び前記 (方法 B) における一般式 (IIIb) で表される化合物又はその塩の製造法は、一般式 (IIIa-7)、(IIIb-3) で表される化合物又はその塩を酸あるいは塩基で処理することにより製造することができる。すなわち、これらの化合物は、一般式 (IIIa-7) 又は (IIIb-3) で表される化合物又はその塩を、例えば鉱酸 (例えば、硝酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ素酸、硫酸等) 又はアルカリ金属水酸化物 (例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウム等) 等の水溶液中、約 0 ないし 150℃、好ましくは約 20 ないし 50℃の条件下で製造することができる。このときの酸及び塩基の強さとしては、約 1 ないし 10 規定前後がよく、好ましくは約 4 ないし 10 規定である。このときの反応時間は、約 1 ないし 24 時間、好ましくは約 2 ないし 10 時間程度である。

【0035】一般式 (Ia) で表される化合物又はその塩は、一般式 (IIIa) 又は (IIIb) で表される化合物又はその塩と、一般式 (IV)、(IV') 又は (IV'') で表される化合物又はその塩とを溶媒中、必要であれば塩基の存在下、縮合剤を用いることにより製造することができる。用いる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、炭化水素系溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、ハロゲン系溶媒 (例

ば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。用いる塩基としては、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。用いる縮合剤としては、例えばペプチド合成に用いられる縮合剤等が挙げられ、具体的には、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノりん酸ジエチル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド等が用いられる。このとき、一般式 (IIIa) 又は (IIIb) で表される化合物又はその塩 1 モルに対し、一般式 (IV) で表される化合物又はその塩は、約 0.5 ないし 2 モル当量、好ましくは約 1 ないし 1.2 モル当量用いられ、縮合剤は約 0.5 ないし 5 モル当量、好ましくは約 1 ないし 2 モル当量用いられる。このときの反応温度は、約 0 ないし 100℃、好ましくは約 20 ないし 50℃であり、反応時間は、約 0.5 ないし 24 時間、好ましくは約 1 ないし 5 時間程度である。一般式 (I) で表される化合物のうち、一般式 (Ib) :

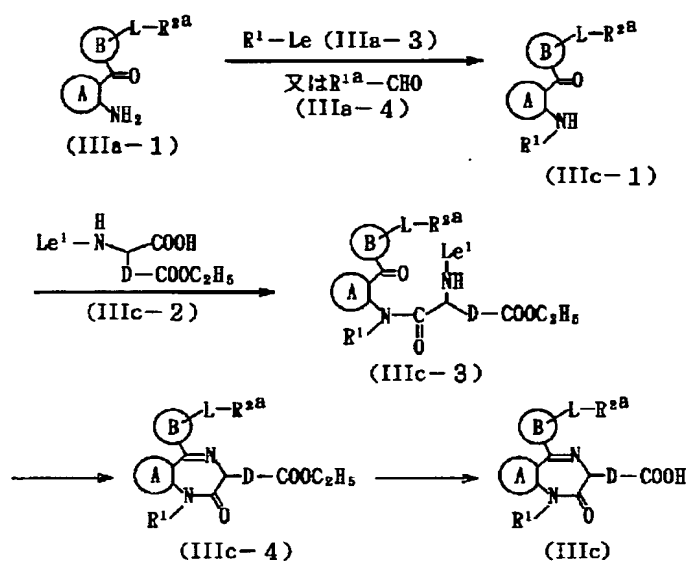
【化 35】



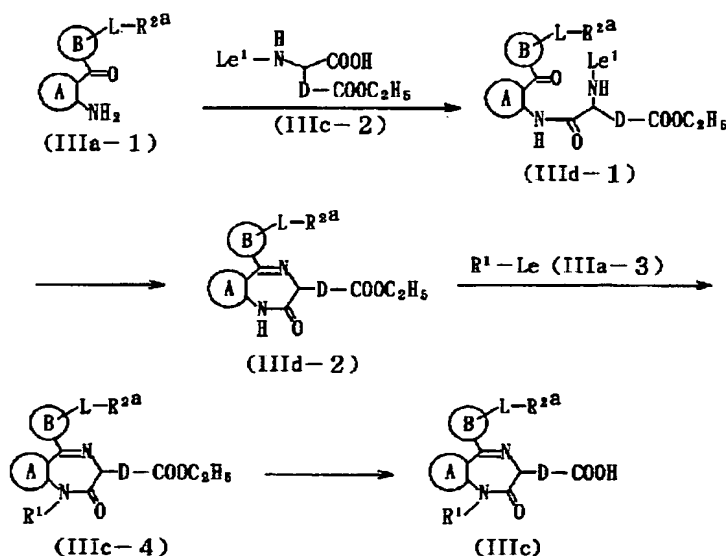
【式中の記号は前記と同意義を示す。】で表される化合物又はその塩は、以下に示される (方法 C)、(方法 D) で得られる一般式 (IIIc) で表される化合物又はその塩を製造中間体とし、これに一般式 (IV) で表される化合物又はその塩を反応させること等により製造することができる。

【0036】

【化 36】

57  
(方法C)

[式中、Le¹はLeと同意義を示すが、Le¹とLeは同時に同じものではなく、その他の記号は前記と同意義を示す。] 20 【化37】  
(方法D)



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

【0037】前記(方法C)における一般式(IIIa-1)で表される化合物又はその塩から一般式(IIIc-1)で表される化合物又はその塩への製造法は、前記(方法A)で示した一般式(IIIa-2)で表される化合物又はその塩と、一般式(IIIa-3)又は(IIIa-4)で表される化合物又はその塩との反応で、一般式(IIIa-5)で表される化合物又はその塩を製造するのと同様の方法等により製造することができる。前記(方法C)、(方法D)における一般式(IIIc-1)で表される化合物又はその塩から一般式(IIIc-3)で表される化合物又はその塩、あるいは一般式(IIIa-1)で表さ

れる化合物又はその塩から一般式(IIIId-1)で表される化合物又はその塩への製造法は、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、縮合剤(例えば、シアノりん酸ジエチル、ジシクロヘキシルカルボジイミド等)を用いて、必要により塩基(例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルピペリジン等)の存在下に行うことができる。一般式(IIIc-1)又は(IIIa-1)で表

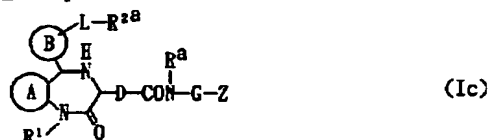
される化合物又はその塩 1 モルに対して、一般式 (IIIc-2) で表される化合物又はその塩は、約 1 ないし 5 モル当量、好ましくは 1 ないし 1.5 モル当量程度用いられる。このときの反応温度は、約 0 ないし 100℃、好ましくは約 20 ないし 50℃程度であり、反応時間は、約 1 ないし 24 時間、好ましくは約 2 ないし 5 時間程度である。このとき用いられる縮合剤は、一般式 (IIIc-1) 又は (IIIa-1) で表される化合物又はその塩 1 モルに対し、約 1 ないし 5 モル当量、好ましくは約 1 ないし 2 モル当量程度である。

【0038】前記(方法C)における一般式 (IIIc-3) で表される化合物又はその塩から一般式 (IIIc-4) で表される化合物又はその塩、あるいは前記(方法D)における一般式 (IIId-1) で表される化合物又はその塩から一般式 (IIId-2) で表される化合物又はその塩への製造法は、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等)、アセトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、自体公知の方法等が用いられる。例えば  $Le^1$  がカルボベンジルオキシ基の場合、例えばパラジウム、白金等を触媒とする接触還元により、 $Le^1$  が  $\alpha$ -ブトキシカルボニル基の場合、例えば酸(例えば、塩酸、臭酸、トリフルオロ酢酸等)に溶解又は懸濁することによって、 $Le^1$  を除去して得られた化合物を、例えばエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、必要により酸(例えば、塩酸、臭酸、プロピオン酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、硫酸等)の存在下に行うことができる。このときの反応温度は、約 0 ないし 100℃、好ましくは約 30 ないし 70℃程度であり、反応時間は、約 1 ないし 24 時間、好ましくは約 3 ないし 10 時間程度である。前記(方法D)において、一般式 (IIId-2) で表される化合物又はその塩から一般式 (IIIc-4) で表される化合物又はその塩への製造法は、前記(方法A)における一般式 (IIIa-2) で表される化合物又はその塩と一般式 (IIIa-3) で表される化合物又はその塩の反応と同様の方法等が用いられる。また、前記(方法C)及び(方法D)における一般式 (IIIc-4) で表される化合物又はその塩から一般式 (IIIc) で表される化合物又はその塩への製造法は、前記(方法A)における一般式 (IIIa-7) で表される化合物又はその塩から一般式 (IIIa) で表される化合物又

はその塩への製造法と同様の方法等が用いられる。

【0039】一般式 (I) で表される化合物又はその塩のうち、一般式 (Ic) :

【化38】

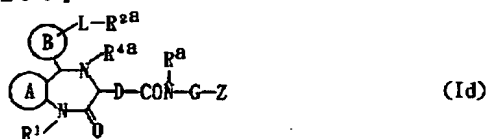


10 【式中の記号は前記と同意義を示す。】で表される化合物又はその塩は、一般式 (Ib) で表される化合物又はその塩を還元することにより製造することができる。すなわち、例えば水、エーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、炭化水素系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アルコール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等)、ハロゲン系溶媒(例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等)等の溶媒中、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いて製造することができる。この反応は、

20 一般式 (Ib) で表される化合物又はその塩 1 モルに対し、還元剤を約 0.2 ないし 5 モル当量、好ましくは 0.3 ないし 1 モル当量程度用いる。このときの反応温度は、約 0 ないし 100℃、好ましくは約 20 ないし 50℃であり、反応時間は、約 0.5 ないし 10 時間、好ましくは約 1 ないし 3 時間程度である。

【0040】一般式 (I) で表される化合物又はその塩のうち、一般式 (Id) :

30 【化39】

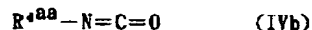


【式中、 $R^{2a}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基、その他の記号は前記と同意義を示す。】で表される化合物又はその塩は、一般式 (Ic) で表される化合物又はその塩と、一般式 (IVa)、(IVb) :

40 【化40】



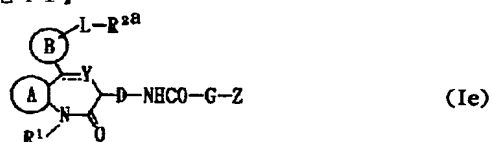
又は



【式中、 $R^{2a}$  は置換基を有していてもよい炭化水素基、その他の記号は前記と同意義を示す。】で表される化合物又はその塩とを反応させて製造することができる。例えば、一般式 (Ic) で表される化合物又はその塩と一般式 (IVa) で表される化合物又はその塩との反応は、前記(方法A)における、一般式 (IIIa-2) で表

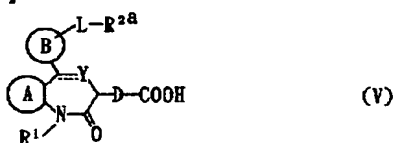
される化合物又はその塩と一般式 (IIIa-3) で表される化合物又はその塩との反応と同様の条件で製造することができる。また、一般式 (Ic) で表される化合物又はその塩と一般式 (IVb) で表される化合物又はその塩との反応は、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、必要によって塩基を用いることにより行うことができる。用いる塩基としては、例えばトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等の有機塩基等が挙げられる。この反応は、一般式 (Ic) で表される化合物又はその塩 1 モルに対し、一般式 (IVb) で表される化合物又はその塩を、約 0.5 ないし 3 モル当量、好ましくは約 1 ないし 1.5 モル当量用いる。このときの反応温度は、約 0 ないし 150℃、好ましくは約 30 ないし 100℃であり、反応時間は約 0.5 ないし 24 時間、好ましくは約 1 ないし 3 時間程度である。

【0041】一般式 (I) で表される化合物又はその塩のうち、一般式 (Ie) :



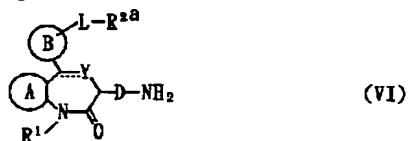
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩は、例えば一般式 (V) :

【化 4 2】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を、一般式 (VI) :

【化 4 3】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩に導き、ついでこれと一般式 (VII) :

【化 4 4】



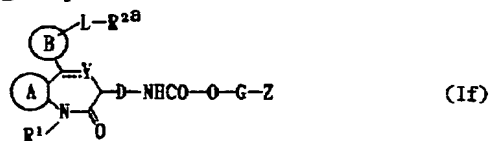
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させることにより製造することができる。

【0042】一般式 (VI) で表される化合物又はその塩は、一般式 (V) で表される化合物又はその塩と、溶媒中、塩基の存在下で、ジフェニルホスホリルアジドと反応させた後、得られた生成物を溶媒中、酸で処理することにより製造することができる。一般式 (V) で表される化合物又はその塩とジフェニルホスホリルアジドとの反応において用いられる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等)、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。このとき用いられる塩基としては、例えばトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。この反応は、一般式

(V) で表される化合物又はその塩 1 モルに対し、ジフェニルホスホリルアジドを約 1 ないし 10 モル当量、好ましくは約 1.5 ないし 3 モル当量程度用いる。このときの反応温度は、約 -20 ないし 50℃、好ましくは約 0 ないし 20℃程度であり、反応時間は、約 0.5 ないし 5 時間、好ましくは約 1 ないし 2 時間程度である。以上の反応により得られた生成物を酸で処理する場合、用いる溶媒としては、例えば水、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等が挙げられ、用いる酸としては、例えば硫酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸等の鉱酸が挙げられる。このときの反応温度は、約 20 ないし 200℃、好ましくは約 50 ないし 100℃程度であり、反応時間は約 0.5 ないし 5 時間、好ましくは約 1 ないし 2 時間程度である。一般式 (VI) で表される化合物又はその塩と一般式 (VII) で表される化合物又はその塩の縮合反応は、例えば一般式 (Ia) で表される化合物又はその塩の製造のときの一般式 (IIIa) 又は (IIIb) で表される化合物又はその塩と一般式 (IV) で表される化合物又はその塩との縮合反応と同様の条件等を用いる。

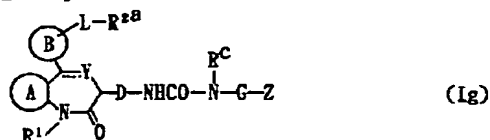
【0043】一般式 (I) で表される化合物又はその塩のうち、一般式 (If) :

【化 4 5】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩、あるいは一般式 (Ig) :

【化 4 6】

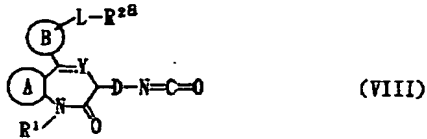


50 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合

63

物又はその塩の製造法は、一般式 (VI) で表される化合物又はその塩を製造する場合と同様な条件で、例えば一般式 (V) で表される化合物又はその塩をジフェニルホスホリルアジドと反応させることにより、一般式 (VII I) :

【化 4 7】



【式中の記号は前記と同意義を示す。】で表される製造中間体に導き、ついでこれと一般式 (IX) 又は (X) :

【化 4 8】



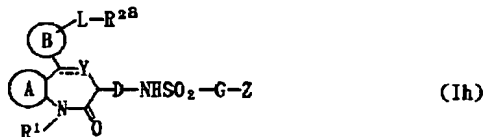
又は



【式中の記号は前記と同意義を示す。】で表される化合物又はその塩とを反応させることにより製造することができる。この製造法は、例えば一般式 (Ic) で表される化合物又はその塩と一般式 (IVb) で表される化合物又はその塩との反応と同様の条件で行うことができる。

【0044】一般式 (I) で表される化合物又はその塩のうち、一般式 (Ih) :

【化 4 9】



【式中の記号は前記と同意義を示す。】で表される化合物又はその塩は、一般式 (VI) で表される化合物又はその塩と一般式 (XI) :

【化 5 0】



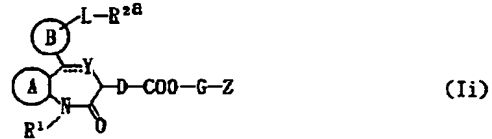
【式中の記号は前記と同意義を示す。】で表される化合物又はその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応は、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、アルコール系溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等)、アセトン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、必要により塩基 (例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、トリエチルアミン等) の存在下に行うことができる。この反応は、一般式 (VI) で表される化合物又はその塩 1 モルに対し、一般式 (XI) で表される化合物又はその塩を、約 1 ないし 10 モル当量、好ましくは約 1 ないし 2 モル当量程度用いる。このときの反応温度は、約

64

0 ないし 100℃、好ましくは約 20 ないし 50℃程度であり、反応時間は、約 1 ないし 24 時間、好ましくは約 3 ないし 10 時間程度である。

【0045】一般式 (I) で表される化合物又はその塩のうち、一般式 (Ii) :

【化 5 1】



【式中の記号は前記と同意義を示す。】で表される化合物又はその塩は、一般式 (V) で表される化合物又はその塩と一般式 (XII) :

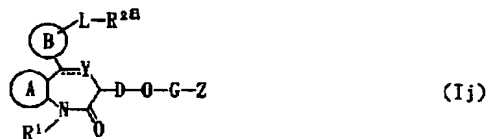
【化 5 2】



【式中の記号は前記と同意義を示す。】で表される化合物又はその塩とを反応させることにより製造することができる。例えば一般式 (V) で表される化合物又はその塩と一般式 (XII) で表される化合物又はその塩とを溶媒中、必要により塩基の存在下、縮合剤を用いることによって製造することができる。用いられる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。用いられる塩基としては、例えばトリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等が挙げられる。用いられる縮合剤としては、例えばペプチド合成に用いられる縮合剤等が挙げられ、具体的には、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノりん酸ジエチル、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等が挙げられる。この反応は、一般式 (V) で表される化合物又はその塩 1 モルに対し、一般式 (XII) で表される化合物又はその塩を、約 0.5 ないし 2 モル当量、好ましくは約 1 ないし 1.2 モル当量用い、縮合剤を、約 0.5 ないし 5 モル当量、好ましくは約 1 ないし 2 モル当量用いる。このときの反応温度は、約 0 ないし 100℃、好ましくは約 20 ないし 50℃であり、反応時間は、約 0.5 ないし 24 時間、好ましくは約 1 ないし 5 時間程度である。

【0046】一般式 (I) で表される化合物又はその塩のうち、一般式 (Ij) :

【化 5 3】



50

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩は、一般式 (XIII) :

【化 5 4】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と一般式 (XIV) :

【化 5 5】

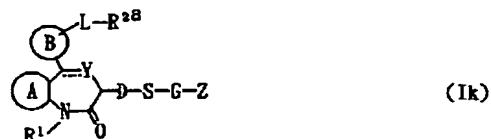


〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させることにより製造することができる。一般式 (XIII) で表される化合物又はその塩は、一般式 (V) で表される化合物又はその塩を、例えばプロトン性溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等)、もしくは非プロトン性溶媒 (例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等) の溶媒中、例えば金属水素錯化合物 (例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等) で処理することにより製造することができる。この金属水素錯化合物は、一般式 (V) で表される化合物又はその塩 1 モルに対して、約 0.3 ないし 5 モル当量、好ましくは約 0.5 ないし 2 モル当量程度用いられる。このときの反応温度は、約 -20 ないし 100℃、好ましくは約 0 ないし 20℃程度であり、反応時間は、約 0.5 ないし 10 時間、好ましくは約 1 ないし 3 時間程度である。

【0047】一般式 (XIII) で表される化合物又はその塩と一般式 (XIV) で表される化合物又はその塩との反応において、用いられる溶媒としては、例えば非プロトン性溶媒 (例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等) 等であり、必要に応じて、例えば無機塩基 (例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)、有機塩基 (例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等)、水素化ナトリウム、フッ化セシウム等を用いてもよい。この反応は、一般式 (XIII) で表される化合物又はその塩 1 モルに対して、一般式 (XIV) で表される化合物又はその塩を、約 0.5 ないし 5 モル当量、好ましくは約 1 ないし 2 モル当量用いる。このときの反応温度は、約 0 ないし 200℃、好ましくは約 20 ないし 100℃であり、反応時間は、約 10 分ないし 5 時間、好ましくは約 30 分ないし 2 時間程度である。

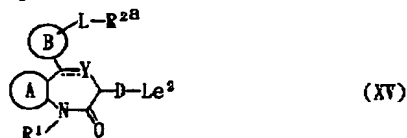
【0048】一般式 (I) で表される化合物又はその塩のうち、一般式 (Ik) :

【化 5 6】



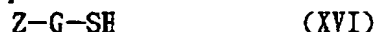
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩は、一般式 (XV) :

【化 5 7】



〔式中、Le<sup>2</sup> はハロゲン (例えば、塩素、臭素、ヨウ素等)、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と一般式 (XVI) :

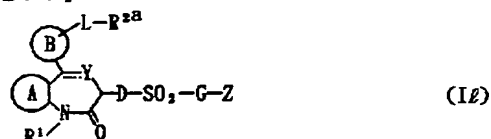
【化 5 8】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させることにより製造することができる。

【0049】一般式 (XV) で表される化合物又はその塩は、一般式 (VI) で表される化合物又はその塩を、例えば塩酸、臭化水素酸又はヨウ化水素酸中で、亜硝酸ナトリウムでジアゾ化した後、加熱することにより製造することができる。このときの反応温度は、約 20 ないし 200℃、好ましくは約 50 ないし 100℃であり、反応時間は、約 5 分ないし 2 時間、好ましくは約 15 ないし 30 分程度である。一般式 (XV) で表される化合物又はその塩と一般式 (XVI) で表される化合物又はその塩との反応は、一般式 (Ij) で表される化合物又はその塩を製造する場合の、一般式 (XIII) で表される化合物又はその塩と一般式 (XIV) で表される化合物又はその塩との反応と同様の条件で行うことができる。一般式 (I) で表される化合物又はその塩のうち、一般式 (II) :

【化 5 9】



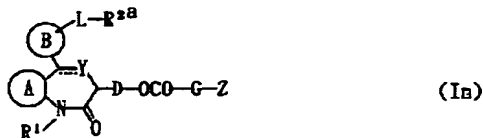
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩は、一般式 (Ik) で表される化合物又はその塩を酸化することにより製造することができる。この反応は、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、炭化水素系溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、メタクロロ過安息香

67

酸を一般式 (Im) で表される化合物又はその塩 1 モルに対し、約 1 ないし 5 モル当量、好ましくは約 2 ないし 3 モル当量程度用いる。このときの反応温度は、約 0 ないし 100℃、好ましくは約 0 ないし 30℃程度であり、反応時間は、約 1 ないし 10 時間、好ましくは約 1 ないし 2 時間程度である。

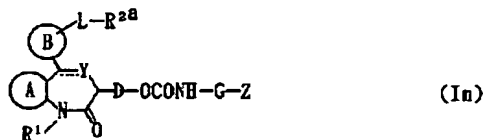
【0050】一般式 (I) で表される化合物又はその塩のうち、一般式 (Im) :

【化 60】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩は、一般式 (XIII) で表される化合物又はその塩と一般式 (VII) で表される化合物又はその塩を、一般式 (Ii) で表される化合物又はその塩を製造する場合の、一般式 (V) で表される化合物又はその塩と一般式 (XII) で表される化合物又はその塩との反応と同様の条件で反応させることにより製造することができる。一般式 (I) で表される化合物又はその塩のうち、一般式 (In) :

【化 61】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩は、一般式 (XIII) で表される化合物又はその塩と一般式 (XVII) :

【化 62】



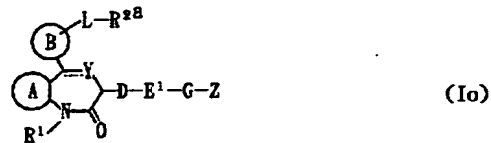
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させることにより製造することができる。この反応において、用いられる溶媒としては、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等が挙げられ、必要により塩基 (例えば、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチレンジアミン、テトラメチルエチレンジアミン等) が用いられる。この反応は、一般式 (XIII) で表される化合物又はその塩 1 モルに対し、一般式 (XVII) で表される化合物又はその塩を、約 0.5 ないし 3 モル当量、好ましくは約 1 ないし 1.5 モル当量程度用いる。このときの反応温度は、約 0 ないし 150℃、好ましくは約 30 ないし 100℃、反応時間は、約 0.5 ないし 24 時間、好ましく

68

は約 1 ないし 3 時間程度である。

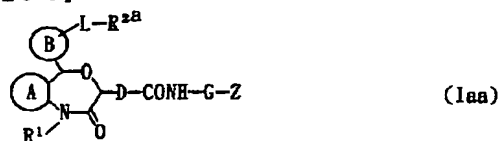
【0051】一般式 (I) で表される化合物又はその塩のうち、一般式 (Io) :

【化 63】



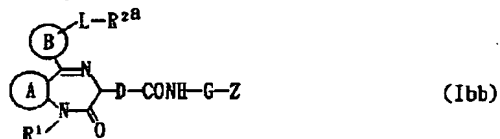
- 10 〔式中、E<sup>1</sup>は-CON(R<sup>a</sup>)-、-N(R<sup>b</sup>)CON(R<sup>c</sup>)-、-N(R<sup>d</sup>)COO-又は-N(R<sup>a</sup>)SO<sub>2</sub>-、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩は、一般式 (Io) において、E<sup>1</sup>が-CON(R<sup>a</sup>)-のとき、一般式 (Iaa) :

【化 64】



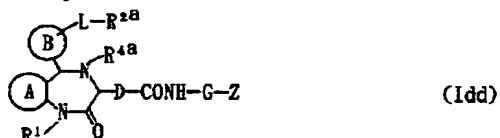
- 20 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩、一般式 (Ibb) :

【化 65】



- 30 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩、一般式 (Idd) :

【化 66】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と、それぞれ一般式 (XIX) :



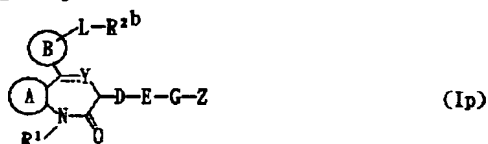
- 40 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させることにより製造することができる。

【0052】この反応は、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、炭化水素系溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アルコール系溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等)、アセトン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、必要によって塩基 (例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム

ム、水素化カリウム等)の存在下に行うことができる。この反応は、一般式 (Iaa)、(Ibb)、(Idd) で表される化合物又はその塩 1 モルに対して、一般式 (XIX) で表される化合物又はその塩を、約 1 ないし 10 モル当量、好ましくは約 1 ないし 2 モル当量程度用いる。このときの反応温度は、約 0 ないし 100℃、好ましくは約 20 ないし 50℃程度であり、反応時間は、約 1 ないし 24 時間、このましくは約 3 ないし 10 時間程度である。一般式 (Io) において、E' が -N(R<sup>3</sup>)CON(R<sup>4</sup>)-、-N(R<sup>4</sup>)COO-、-N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>- である場合も、E' が -CON(R<sup>4</sup>)- である場合と同様にして製造することができる。

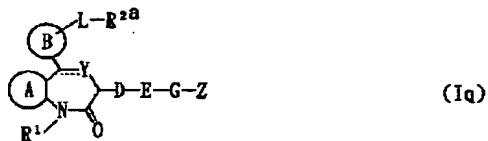
【0053】一般式 (I) で表される化合物又はその塩のうち、一般式 (Ip) :

【化 67】



〔式中、R<sup>2b</sup> は脱保護された R<sup>2a</sup>、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩は、一般式 (Iq) :

【化 68】

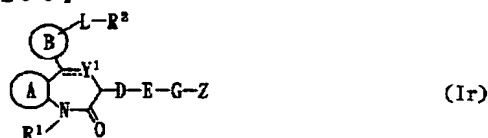


〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩の保護基を、自体公知の方法によって除去することにより製造することができる。保護基の除去において、保護基が t-ブトキシカルボニル基、トリチル基、ベンジルオキシカルボニル基の場合、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、アルコール系溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等)、ハロゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等) 等の溶媒中、例えば塩化水素、臭化水素、塩酸、臭酸、硝酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等の酸で処理することにより保護基を除去することができる。また、保護基がベンジルオキシカルボニル基の場合、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、アルコール系溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等)、ジメチルホルムアミド、酢酸エチルエステル、酢酸等の溶媒中、例えばパラジウム系触媒 (例えば、金属パラジウム、パラジウム/炭素触媒等) を用いて加水分解することにより保護基を除去することができる。この反応において、酸処理を行う場合、反応温度は、約 -20 ないし

100℃、好ましくは約 0 ないし 30℃であり、反応時間は、約 0.1 ないし 5 時間、好ましくは約 0.5 ないし 1 時間程度である。この反応において、加水分解する場合、反応温度は、-20 ないし 150℃、好ましくは約 0 ないし 50℃であり、反応時間は、約 0.1 ないし 10 時間、好ましくは約 0.5 ないし 3 時間であり、水素圧は約 1 ないし 100 気圧、好ましくは約 1 ないし 3 気圧である。このとき用いる触媒は、一般式 (Ia) で表される化合物又はその塩 1 モルに対し、約 0.001 ないし 0.5 モル当量、好ましくは約 0.01 ないし 0.1 モル当量である。

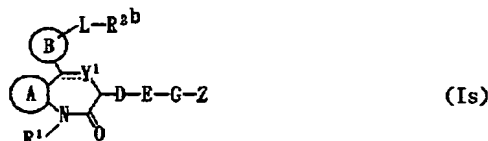
【0054】一般式 (I) で表される化合物又はその塩のうち、一般式 (Ir) :

【化 69】



20 〔式中、Y<sup>1</sup> は酸素原子又は -N(R<sup>4\*</sup>)- (R<sup>4\*</sup> は置換基を有していてもよい炭化水素基を示す)、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩は、一般式 (Is) :

【化 70】



30 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と、一般式 (XX) 又は (XXI) :

【化 71】



又は



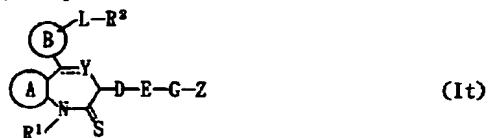
〔式中、R<sup>2c</sup> 及び R<sup>2d</sup> はそれぞれ置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基又はアシル基、その他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させることにより製造することができる。一般式 (Is) で表される化合物又はその塩と一般式 (XX) で表される化合物又はその塩との反応は、前記 (方法 A) における、一般式 (IIIa-2) で表される化合物又はその塩と一般式 (IIIa-3) で表される化合物又はその塩との反応と同様の条件で行うことができる。また、一般式 (Is) で表される化合物又はその塩と一般式 (XXI) で表される化合物又はその塩との反応は、一般式 (Ic) で表される化合物又はその塩と一般式 (IVb) で表される化合物又はその塩とを反応させ、一般式 (Id) で表される化合物又はその塩を製



造するのと同様の条件で行うことができる。

【0055】一般式 (I) で表される化合物又はその塩のうち、一般式 (It) :

【化72】



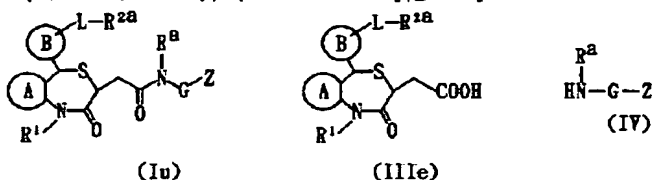
【式中の記号は前記と同意義を示す。】で表される化合物又はその塩は、一般式 (I) において、Xが酸素原子である化合物又はその塩を、例えばエーテル系溶媒 (例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、炭化水素系溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、アルコール系溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等)、ハロ

ゲン系溶媒 (例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等)、ヘキサメチルホスホリクトリアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、ローソン試薬や五硫化リンを反応させることにより製造することができる。このとき用いられるローソン試薬又は五硫化リンは、一般式

(I) において、Xが酸素原子である化合物又はその塩 1 モルに対し、約 1 ないし 10 モル当量、好ましくは約 1 ないし 3 モル当量である。このときの反応温度は、約 0 ないし 150℃、好ましくは約 50 ないし 100℃程度であり、反応時間は、約 1 ないし 24 時間、好ましくは約 3 ないし 10 時間程度である。

【0056】一般式 (Iu) で表される化合物は、製造中間体 (IIIe) と一般式 (IV) の化合物を用いて、前記 (Ia) で示される化合物の製造法と同様の方法で得ることができる。

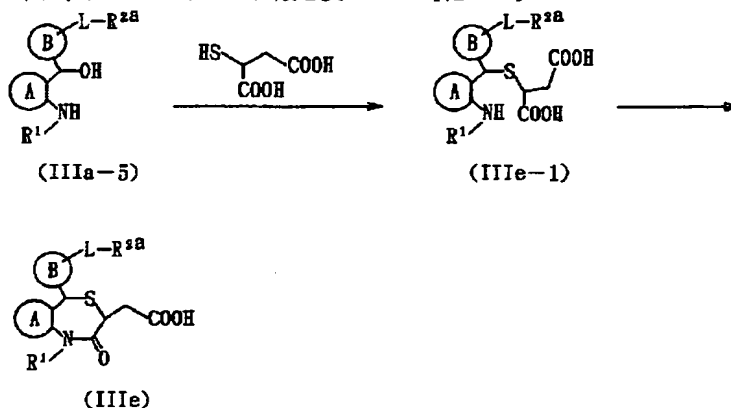
【化73】



この時、一般式 (IIIe) で表される製造中間体は、以下の方法で得ることができる。即ち、一般式 (IIIa-5) で表される化合物又はその塩から一般式 (IIIe-1) で表される化合物又はその塩への反応は、炭化水素系溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等) 中で、有機酸 (例えばメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シュウ酸等) の存在下に、メルカプトコハク酸と反

応させることにより製造することができる。この時有機酸は、一般式 (IIIa-5) 1 当量に対して、0.05 当量ないし 5 当量、好ましくは (0.05 当量ないし 0.1 当量) を用い、反応時間は 1 ないし 24 時間、好ましくは 1 ないし 2 時間である。又、反応温度は 20℃から 140℃、好ましくは 80℃から 100℃である。

【化74】

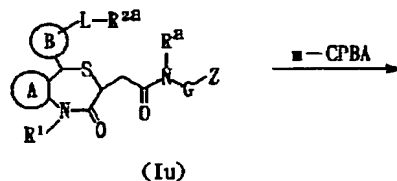


又、一般式 (IIIe-1) で表される化合物又はその塩から一般式 (IIIe) で表される化合物又はその塩への反応は、炭化水素系溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等) 中で反応させることにより、製造することができる。この時反応温度は、40℃ないし 150℃で、好ましくは 100℃ないし 140℃で、反応時間は、1 時間ないし 24 時間で好ましくは 1 2 時間ないし 20 時間である。

【0057】又、一般式 (Iv, Iw) で表される化合物は、一般式 (Iu) で表される化合物の酸化反応により製造することができる。この反応は、エーテル系溶媒 (例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、炭化水素系溶媒 (例えばベンゼン、トルエン、ヘキサン、ヘプタン等)、ハロゲン系溶媒 (例えばジクロロメタン、ジクロルエタン、クロロホルム等) の溶媒中で一般式 (Iu) で示される化合物 1 モルに対して、メ

73

タクロル過安息香酸（１当量ないし１．２当量）を使用し、反応温度（－１０℃ないし５℃）好ましくは０℃で、反応時間は（１分間ないし１０分間）反応させた場合は、一般式（Iv）で表される化合物が得られ、一般式（Iu）１モルに対して、メタクロル過安息香酸（２ない



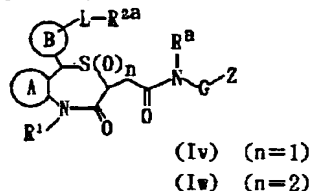
【００５８】本発明の原料化合物及び製造中間体は、塩を形成していてもよく、反応が進行するかぎりにおいては、特に限定されるものではない。これらの化合物の塩としては、例えば無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、りんご酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等）、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等）、有機塩基塩（例えば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピペリジン塩、エタノールアミン塩等）、アルミニウム塩、アンモニウム塩等が用いられる。また、本発明の原料化合物及び製造中間体は、常法にしたがって単離することができるが、単離することなくそのまま次の反応工程の原料として用いることもできる。前記本発明の各反応において、化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学等で一般的に用いられているような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。アミノ基の保護基としては、例えばホルミル基、 $C_{1-10}$ アルキルカルボニル基（例えば、アセチル、エチルカルボニル等）、ベンジル基、 $t$ -ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、 $9$ -フルオレニルメチルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、フェニルカルボニル基、 $C_{1-10}$ アルキルオキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）、 $C_{7-11}$ アラルキルカルボニル基（例えば、ベンジルカルボニル等）、トリチル基、フタロイル基、 $N,N$ -ジメチルアミノメチレン基等が用いられる。これらの基は１ないし３個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素等）、ニトロ基等で置換されていてもよい。

【００５９】カルボキシ基の保護基としては、例えば $C_{1-10}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 $t$ -ブチル等）、フェニル基、シリル基、ベンジル基、アリル基等が用いられる。これ

74

し２．５当量使用し、反応温度（１０℃ないし５０℃）好ましくは（１０℃ないし２０℃）で２時間ないし５時間反応させた場合においては、一般式（Iw）で表される化合物が得られた。

【化 75】



らの基は１ないし３個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素等）、ニトロ基等で置換されていてもよい。ヒドロキシ基の保護基としては、例えばメトキシメチル基、アリル基、 $t$ -ブチル基、 $C_{7-11}$ アラルキル基（例えば、ベンジル等）、ホルミル基、 $C_{1-10}$ アルキルカルボニル基（例えば、アセチル、エチルカルボニル等）、ベンゾイル基、 $C_{7-11}$ アラルキルカルボニル基（例えば、ベンジルカルボニル等）、ピラニル基、フランニル基、トリアルキルシリル基等が用いられる。これらの基は、１ないし３個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素等）、 $C_{1-10}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 $t$ -ブチル等）、フェニル基、 $C_{7-11}$ アラルキル基（例えば、ベンジル等）、ニトロ基等で置換されていてもよい。これらの保護基の除去方法としては、自体公知又はこれに準じる方法が用いられるが、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、 $N$ -メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等を使用する方法等が用いられる。前記本発明の各反応によって化合物が遊離の状態を得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又はその他の塩に変換することもできる。かくして得られる本発明の化合物（I）又はその塩は、公知の手段、例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分留、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等により反応溶媒から単離、精製することができる。なお、本発明の化合物（I）又はその塩がジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、通常の方法によりそれぞれを単離することができる。また、本発明の化合物（I）又はその塩がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段により $d$ 体、 $l$ 体に分離することができる。

【００６０】本発明の化合物（I）が、塩基性基を含む場合は、自体公知又はそれに準じた方法により、医薬的に許容される酸付加塩として得ることができる。このような酸付加塩を形成させるために用いられる酸としては、例えば無機酸（例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等）、有機酸（例えば、酢酸、トリフルオロ酢

酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、プロピオン酸、クエン酸、酒石酸、りんご酸、乳酸、蔞酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等) 及びアミノ酸(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等) 等が挙げられる。また、本発明の化合物(I) が、酸性基を含む場合は、自体公知又はそれに準じた方法により、医薬的に許容される塩基との塩とすることができる。このような塩基との塩を形成させるために用いられる塩基としては、例えばアルカリ金属(例えば、ナトリウム、カリウム等)、アルカリ土類金属(例えば、カルシウム、マグネシウム等)、有機塩基(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピペリジン、エタノールアミン等)、アルミニウム、アンモニウム等が挙げられる。

【0061】本発明の化合物(I) 又はその塩は、毒性が低く、副作用も少なく、哺乳動物(例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット等、特にヒト) の様々な予防薬として、診断薬として、あるいは治療薬として用いることができる。本発明の化合物

(I) 又はその塩は、様々なホルモン、増殖因子、生理活性物質等の産生あるいは分泌を抑制あるいは調節する。該「ホルモン」としては、例えば成長ホルモン(GH)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、プロラクチン、インスリン、グルカゴン等が挙げられる。該「増殖因子」としては、例えばIGF-1等が挙げられる。該「生理活性物質」としては、例えばバソアクティブインテスティナルポリペプチド(VIP)、ガストリン、グルカゴン様ペプチド-1、アミリン、サブスタンスP、CGRP、CCK(コレシストキニン)、アミラーゼ等が挙げられる。また、該「生理活性物質」にはインターロイキン類やTNF- $\alpha$ 等のサイカインが含まれる。また、これらの化合物はソマトスタチンが関与する様々な細胞内情報伝達系を介して作用する。これらの細胞内情報伝達系としては、アデニレートシクラーゼ、K<sup>+</sup>チャンネル、Ca<sup>2+</sup>チャンネル、蛋白質脱リン酸化、ホスホリパーゼC/イノシトール3-リン酸産生系、MAPキナーゼ、Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交換系、ホスホリパーゼA2、NF- $\kappa$ B等の転写因子が関与する細胞内情報伝達系等が含まれる。また、これらの化合物及びその塩はソマトスタチンが関与する直接的あるいは間接的な細胞増殖抑制作用あるいはアポトーシス作用を調節する。したがって、本発明の化合物(I) 又はその塩は、これらのホルモン、増殖因子、生理活性物質等の産生あるいは分泌の異常を伴う疾患、これら細胞内情報伝達系の異常(例えば過度の亢進あるいは抑制を伴う疾患)、あるいは細胞増殖制御の異常を伴う疾患に有用である。具体的には、例えば(1) 先端巨大症、TSH産生腫瘍、非分泌性(非機能性)下垂体腫瘍、異所性ACTH(アドレノコルチコトロピン)産生腫瘍、髄様甲状腺癌、VIP産生腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、イン

スリノーマ、カルチノイド等の腫瘍の治療薬、(2) インスリン依存性あるいは非依存性糖尿病あるいはこれらの糖尿病に関連した種々の疾患、例えば糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、ドーン症候群、起立性低血圧症等の治療薬、(3) 高インスリン血症の改善あるいは食欲の抑制等による肥満、過食症等の治療薬、(4) 消化管における外分泌を抑制あるいは調節することから、例えば急性膵炎、慢性膵炎、膵臓・腸フィステル、出血性潰瘍、消化性潰瘍、胃炎、胃酸過多症等の治療薬、(5) ヘリコバクター・ピロリ菌感染に伴う様々な症状の改善剤、例えばガストリン分泌促進の抑制剤、(6) 内視鏡胆道膵管造影に伴うアミラーゼの分泌抑制剤、さらには膵臓外科手術の予後治療薬、(7) 小腸の吸収能低下、分泌促進あるいは消化管の運動能異常に起因する下痢(例えば、short bowel 症候群等)、癌化学療法等の薬物に起因する下痢、先天性小腸萎縮に起因する下痢、VIP産生腫瘍等の神経内分泌腫瘍に起因する下痢、AIDSに起因する下痢、骨髄移植等に伴う対宿主移植片反応に起因する下痢、糖尿病に起因する下痢、腹腔神経叢遮断に起因する下痢、全身性硬化症に起因する下痢及び好酸球増加症に起因する下痢等の治療薬、(8) ダンピング症候群、過敏性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患等の治療薬、(9) インスリンあるいはIGF-1あるいはその他の増殖因子に増殖依存性を有する種々の癌、あるいはその他の理由に起因する細胞増殖抑制の異常による腫瘍あるいは癌(例えば、甲状腺癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膵臓癌、胃癌、胆管癌、肝臓癌、膀胱癌、卵巣癌、子宮癌、メラノーマ、骨肉腫、軟骨肉腫、悪性褐色細胞腫、神経芽細胞腫、脳腫瘍、胸腺腫、腎臓癌等)、白血病(例えば、好塩基性白血球の白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ホジキン病、非ホジキン性リンパ腫等)等の治療薬(これらの癌に用いられる治療薬は、単独あるいは他の制癌剤、例えばタモキシフェン、LHRHアゴニスト、LHRHアンタゴニスト、インターフェロン- $\alpha$ 、インターフェロン- $\beta$ 及びインターフェロン- $\gamma$ 、インターロイキン-2等と併用して用いることができる)、(10) 肥大型心筋症、動脈硬化、心弁膜症、心筋梗塞(特に、経皮経管冠動脈形成術後の心筋梗塞)、再血管形成の予防・治療薬、(11) 食道静脈瘤出血、肝硬変、末梢血管疾患の治療薬、(12) 免疫系に作用する生理活性物質(例えば、サブスタンスP、タヒキニン、サイトカイン等)の分泌の抑制あるいは調節することから、例えば全身性あるいは局所性の炎症に伴う疾患、例えば、多発性動脈炎、リュウマチ性関節炎、乾せん、日焼け、湿疹、アレルギー(例えば、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎等)等の治療薬、(13) 神経調節因子の産生・分泌に影響を及ぼすことから、例えば痴呆症(例えば、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年期痴呆、血管性・多発性痴呆

等)、頭痛、片頭痛、精神分裂症、てんかん、うつ病、一般不安障害、睡眠障害、多発性硬化症等の治療薬、

(14) 鎮痛薬、(15) 急性バクテリア髄膜炎、急性ウイルス脳炎、成人呼吸促迫症候群、バクテリア肺炎、重症全身性真菌感染症、結核、脊髄損傷、骨折、肝不全、肺炎、アルコール性肝炎、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、AIDS感染症、ヒトパピローマウイルス感染症、インフルエンザ感染症、癌転移、多発性骨髄腫、骨軟化症、骨粗鬆症、骨ペーチェット症、逆流性食道炎、腎炎、腎不全、敗血症、敗血症ショック、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高グリセリド血症、高脂血症、全身性エリテマトーサス、一過性脳虚血発作、アルコール性肝炎等の治療薬、(16) 臓器移植、火傷、創傷、脱毛症等の治療、(17) 眼疾患(例えば、緑内障等)、(18) 本化合物に直接あるいは適当なスペーサーを介して放射性物質(例えば、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{111}\text{In}$ 等)を導入し、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のイメージング、及び(19) 本化合物に直接あるいは適当なスペーサーを介して制癌剤を導入し、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のターゲティング等に用いることができる。

【0062】本発明の化合物(I)又はその塩は、原本のままでも用いられるが、通常、適量の医薬製剤用担体とともに、常法に従って製剤化される。該「医薬製剤用担体」としては、例えば賦形剤(例えば、炭酸カルシウム、カオリン、炭酸水素ナトリウム、乳糖、D-マンニトール、澱粉類、結晶セルロース、タルク、グラニュー糖、多孔性物質等)、結合剤(例えば、デキストリン、ゴム類、アルファ化澱粉、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、

プルラン等)、増粘剤(例えば、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸誘導体等)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファ化澱粉等)、溶剤(例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油等)、分散剤(例えば、ツイーン80、HCO60、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム等)、溶解補助剤(例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等)、懸濁化剤(例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシメチルセルロース等)、無痛化剤(例えば、ベンジルアルコール等)、等張化剤(例えば、塩化ナトリウム、グリセリン等)、緩衝剤(例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等)、滑沢剤(例え

ば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、澱粉、安息香酸ナトリウム等)、着色剤(例えば、タール色素、カラメル、三二酸化鉄、酸化チタン、リボフラビン類等)、矯味剤(例えば、甘味類、香料等)、安定剤(例えば、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸等)及び保存剤(例えば、パラベン類、ソルビン酸等)等が用いられる。前記医薬製剤用担体を含んでもよい本発明の医療用の予防・治療剤は、各種疾病を予防・治療するために必要な量の本発明の化合物

10 (I)又はその医薬的に許容される塩を含有する。本発明の化合物(I)又はその医薬的に許容される塩の本発明製剤中の含有量は、通常、製剤全体の約0.1ないし約100重量%である。剤型の具体例としては、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、丸剤、カプセル剤(マイクロカプセルを含む)、顆粒剤、細粒剤、散剤、点滴剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、注射剤、吸入剤、軟膏剤、座剤、トローチ剤、パップ剤等が用いられる。これらの製剤は常法(例えば、日本薬局方第12改正に記載の方法等)に従って調製される。

20 【0063】本発明中の主な製剤の製造法を以下に示すが、もちろんこれらに限定されるものではない。

#### (1) 錠剤

本発明の化合物をそのまま、又は賦形剤、結合剤、崩壊剤もしくはそのほかの適当な添加剤を加えて均等に混和したものを、適当な方法で顆粒状とした後、滑沢剤等を加え、圧縮成型する。次いで、必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性等の目的のために、適当なコーティング剤で剤皮を施されていてもよい。

#### (2) 注射剤

30 本発明の化合物の一定量を、必要により安定剤、溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤等を加えて、注射用水等に溶解、懸濁もしくは乳化して一定用量とする。

#### (3) 座剤

油脂性基剤、水溶性基剤又はそのほかの適当な物質を基剤とし、必要ならば乳化剤、懸濁剤等を加え、これに本発明の化合物を加え、混和して均等にした後、適当な形状とする。

#### (4) カプセル剤

40 本件の化合物及び適当な賦形剤等の添加剤を均等に混和したものを、又は適当な方法で粒状としたもの、もしくは粒状としたものに適当なコーティング剤で剤皮を施したものを、そのまま又は軽くカプセルに充填する。

【0064】本発明の医薬製剤は、低毒性で安全性が高く、優れたソマトスタチン受容体作用を有するので、前記疾患の予防・治療薬として有用である。前記医薬製剤における本発明の化合物の使用量は、選択される化合物、投与対象に選ばれる動物種、その投与回数等により変化するが、広範囲にわたって有効性を発揮する。50 例えば、成人の先端巨大症患者、糖尿病合併症、難治性

下剤、糖尿病又は肥満に対して、本発明の医薬製剤を経口投与する場合の一日当たりの投与量は、本発明の化合物 (1) の有効量として、通常、約 0.001 ないし約 20 mg/kg 体重、好ましくは、約 0.2 ないし約 3 mg/kg 体重であるが、非経口投与の場合、他の活性成分との合剤あるいは他の医薬製剤と併用される場合は、一般にこれらの投与量より少ない値になる。しかし、実際に投与される化合物の量は、化合物の選択、各種製剤形態、患者の年齢、体重、性別、疾患の程度、投与経路、その投与を実施する期間及び間隔等の状況によって決定されるものであり、医者の判断によって随時変更が可能である。前記医薬製剤の投与経路は、種々の状況により特に制限されないが、例えば経口あるいは非経口経路で投与することができる。ここで使用される「非経口」には、静脈内、筋肉内、皮下、鼻腔内、直腸内、腔内及び腹腔内等への投与を含む。前記医薬製剤の投与期間及び間隔は、種々の状況に応じて変更されるものであり、医師の判断により随時判断されるものであるが、分割投与、連日投与、間歇投与、短期大量投与、反復投与等の方法がある。例えば、経口投与の場合は、1日1ないし数回（特に1日1ないし3回）に分割して投与することが望ましい。また、長時間かけて点滴静注することも可能である。

#### 【0065】

【発明の実施の形態】本発明は、さらに下記の実施例、実験例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。参考例、実施例中の略号は次の意味を有する。

s : シングレット、d : ダブルレット、t : トリプレット、q : クワルテット、dd : ダブルダブルレット、dt : ダブルトリプレット、m : マルチプレット、br : 幅広い、j : カップリング定数、室温 : 0~30℃

#### 【0066】

##### 【実施例】実施例 1

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-ベンジル-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (A), 3,5-シス-N-(2-フルオロベンジル)-1-ベンジル-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (B)

(1) N-メチル-N-メチルオキシ-2-アミノ-5-クロロベンズアミド (24.8 g) と N-tert-ブトキシカルボニル-3-プロモベンジルアミン (22.0 g) のテトラヒドロフラン (300 ml) 溶液を-78℃に冷却し、それに n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 mol/L) (240 ml) を徐々に滴下した。滴下

終了後、水 (300 ml) と酢酸エチルエステル (300 ml) を加えた。有機層を水洗合、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を留去した。残った油状化合物にヘキサン (400 ml) を加え、結晶化させ、それを濾取することにより淡黄色結晶の2-アミノ-3'-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-クロロベンゾフェノン (12.5 g) を得た。

(2) 2-アミノ-3'-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-クロロベンゾフェノン (7 g) のメタノール (70 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム

10

(1.1 g) を加え、室温で30分間撹拌した。酢酸エチルエステル (100 ml) を加え、水洗後、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、目的とする無色油状化合物2-アミノ-5-クロロ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) ベンジルアルコール (6.9 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.44 (9H, s), 4.30 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.80-4.95 (1H, br), 5.77 (1H, s), 6.58 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.04-7.38 (6H, m)

20

【0067】(3) 2-アミノ-5-クロロ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) ベンジルアルコール (0.7 g) のメタノール (7 ml) 溶液に、ベンズアルデヒド (229 mg) と酢酸 (130 mg) を加え、室温で10分間撹拌した。それにシアノ水素化ホウ素ナトリウム (135 mg) を加え、室温で30分間撹拌した。酢酸エチルエステル (50 ml) を加え、水洗後、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、目的とする無色油状化合物2-ベンジルアミノ-5-クロロ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) ベンジルアルコール (0.91 g) を得た。

30

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.44 (9H, m), 2.55-2.65 (1H, br), 4.24 (2H, s), 4.28 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.70-4.97 (2H, br), 5.80 (1H, s), 6.52 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.01-7.38 (1H, m)

40

(4) 2-ベンジルアミノ-5-クロロ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) ベンジルアルコール (0.91 g) の酢酸エチルエステル (10 ml) に水 (4 ml) と1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え、塩化フマル酸モノエチルエステル (330 mg) を加え、氷冷下1時間撹拌した。酢酸エチルエステル (30 ml) を加え、有機層を水洗後、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をエタノール (10 ml) に溶解し、炭酸カリウム (400 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。不溶物を濾取し、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状化合物の1-ベンジル-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7

50

ークロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 エチルエステル (1.06 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.24(3/10×3H, t, J=7.0Hz), 1.25(7/10×3H, t, J=7.0Hz), 2.76(7/10×1H, dd, J=5.4, 16.8Hz), 2.88(3/10×1H, dd, J=5.4, 16.8Hz), 3.13(7/10×1H, dd, J=8.4, 16.8Hz), 3.22(3/10×1H, dd, J=8.4, 16.8Hz), 3.68(3/10×1H, d, J=15.6Hz), 4.14(2H, q, J=7.0Hz), 4.20-4.32(2H, m), 4.44-4.90(3H, m), 5.37(7/10×1H, s), 5.44(7/10×1H, d, J=14.6Hz), 5.89(3/10×1H, s), 6.50(7/10×1H, d, J=2.0Hz), 6.97-7.39(11H+3/10×1H, m)

【0068】(5) (4) で得た化合物 (0.98 g) のエタノール (10ml) 溶媒に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、60℃で3時間撹拌した。酢酸エチルエステル (50ml) と1規定塩酸 (50ml) を加えて抽出した。有機層を分離し、水洗後、無水MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色の非結晶性固体1-ベンジル-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 (0.74 g) を得た。

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 1.39-1.45(9H, m), 2.72(1H, d, J=5.6, 17.0Hz), 3.01(1H, dd, J=8.4, 17.0Hz), 4.15-4.96(5H, m), 5.33(7/10×1H, s), 5.50(7/10×1H, d, J=13.8Hz), 5.70(3/10×1H, d, J=13.8Hz), 6.39(7/10×1H, s), 6.94-7.54(11H+3/10×1H, m)

(6) (5) で得た化合物 (0.74 g) と2-フルオロベンジルアミン (184mg) のジメチルホルムアミド (7ml) 溶液に、シアノりん酸ジエチル (262mg) とトリエチルアミン (203mg) を加え、室温で30分間撹拌した。酢酸エチルエステル (50ml) を加え、水洗後、無水MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、2種の無色油状化合物3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-ベンジル-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (A) (0.44 g), 3, 5-シス-N-(2-フルオロベンジル)-1-ベンジル-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (B) (0.07 g) を得た。

(A), NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.45(9H, s), 2.70(1H, dd, J=5.8, 14.4Hz), 2.93(1H, dd, J=7.4, 14.4Hz), 4.27(2H, d, J=5.4Hz), 4.37-4.61(3H, m), 4.76-4.84(1H, br), 4.80(1H, d, J=14.6Hz), 5.34(1H, s), 5.46(1H, d, J=14.6Hz), 6.23-6.30(1H, br), 6.48(1H, d, J=2.2Hz), 6.93-7.3

4(15H, m)

(B), NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.42(9H, s), 2.83(1H, dd, J=5.8, 14.2Hz), 3.04(1H, dd, J=7.2, 14.2Hz), 3.70(1H, d, J=13.8Hz), 4.24(2H, d, J=5.8Hz), 4.48(2H, d, J=6.2Hz), 4.60-4.72(2H, m), 4.80-4.93(1H, br), 5.88(1H, s), 6.35-8.45(1H, br), 6.93-7.44(15H, m)

#### 【0069】実施例2

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-ベンジル-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩 実施例1で得た3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-ベンジル-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.44 g) を4規定の塩化水素の酢酸エチルエステル溶液 (5ml) に溶解させ、室温で30分間撹拌した。溶媒を留去し、残渣をジエチルエーテル/n-ヘキサンで洗浄し、不溶物を濾取することにより、無色非結晶性固体 (0.39 g) を得た。

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2.78 (1H, d, J=6.8, 15.0Hz), 2.91 (1H, d, J=6.8, 15.0Hz), 4.05 (2H, s), 4.43 (2H, s), 4.53 (1H, t, J=6.8Hz), 4.94 (1H, d, J=15.0Hz), 5.45 (1H, s), 5.52 (1H, d, J=15.0Hz), 6.38 (1H, d, J=2.2Hz), 7.01-7.56 (15H, m)

#### 【0070】実施例3

3, 5-シス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-ベンジル-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩 実施例1で得た3, 5-シス-N-(2-フルオロベンジル)-1-ベンジル-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.07 g) を4規定の塩化水素の酢酸エチルエステル溶液 (1ml) に溶解させ、以下実施例2と同様の操作により、無色非結晶性固体 (0.04 g) を得た。

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 2.89(1H, dd, J=6.6, 15.4Hz), 3.04(1H, dd, J=7.2, 15.4Hz), 3.89(1H, d, J=15.6Hz), 4.06(2H, s), 4.37(1H, d, J=15.0Hz), 4.49(1H, d, J=15.0Hz), 4.60(1H, d, J=15.6Hz), 4.74(1H, t, J=6.8Hz), 6.02(1H, s), 6.97-7.66(1H, dd, J=6.6, 7.2Hz)

#### 【0071】実施例4

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブトキ

シカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) 実施例 1 - (2) で得た 2-アミノ-5-クロロ- $\alpha$  - (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) ベンジルアルコール (4.0 g) のメタノール (80 ml) 溶液に、4-ビフェニルカルボキシアリデヒド (2.2 g) と酢酸 (0.8 g) を加え、室温で 10 分間攪拌した。それにシアノ水素化ホウ素ナトリウム

(0.83 g) を加え、室温で 30 分間攪拌した。酢酸エチルエステル (50 ml) を加え、水洗後、無水  $MgSO_4$  で乾燥し、溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルエステル (50 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) を加えた。これに塩化フマル酸モノエチルエステル (1.9 g) の酢酸エチルエステル (4 ml)

溶液を室温で攪拌しながら滴下した。滴下終了後、室温で 1 時間攪拌し、水洗し、無水  $MgSO_4$  で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、油状化合物 (5.0 g) を得た。

この油状化合物をエタノール (120 ml) に溶解し、これに炭酸カリウム (2.5 g) を加え、60℃で 2 時間加熱攪拌した。不溶物を濾去し、溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状化合物の 3, 5-トランス-1 - (4-ビフェニルメチル) - 5 - (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 エチルエステル (2.4 g) を得た。

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.26(3H, t, J=7Hz), 1.44(9H, s), 2.77(1H, dd, J=5.2, 15Hz), 3.15(1H, dd, J=8.6, 14.6Hz), 4.0-4.3(4H, m), 4.5(1H, dd, J=), 4.25(1H, m), 4.96(1H, d, J=14.6Hz), 5.45(1H, d, J=15Hz), 5.39(1H, s), 6.50(1H, br s), 6.9-7.65(15H, m)

(2) (1) で得た 3, 5-トランス体 (2.0 g) をテトラヒドロフラン (20 ml) とメタノール (120 ml) の混合溶媒に溶かし、これに 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml) を加え、60℃で 2 時間加熱攪拌した。冷却後、水 (200 ml) を加えた後、硫酸水素カリウムで中和した。酢酸エチルエステル (50 ml  $\times$  2) で抽出し、無水  $MgSO_4$  で乾燥後、溶媒を留去した。残渣をジエチルエーテルで再結晶し、融点 140-142℃の無色結晶、3, 5-トランス-1 - (4-ビフェニルメチル) - 5 - (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 (0.91 g) を得た。

(3) (2) で得た化合物 (0.9 g), 2-フルオロベンジルアミン (0.21 g), トリエチルアミン (0.27 g) のジメチルホルムアミド (9 ml) 溶液に、シアノりん酸ジエチルエステル (0.3 g) を加え、室温で

20 分間攪拌した。水 (50 ml) を加え、酢酸エチルエステルで抽出した。水洗後、無水  $MgSO_4$  で乾燥し、溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色非結晶性固体 (0.93 g) を得た。

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.43(9H, s), 2.72(1H, dd, J=), 2.96(1H, dd, J=), 4.2(2H, m), 4.35-4.65(3H, m), 4.25(1H, m), 4.92(1H, d, J=15Hz), 5.36(1H, s), 5.48(1H, d, J=16Hz), 6.26(1H, t), 6.49(1H, d, J=1.8Hz), 6.9-7.7(19H, m)

#### 【0072】実施例 5

3, 5-トランス-N - (2-フルオロベンジル) - 5 - (3-アミノメチルフェニル) - 1 - (4-ビフェニルメチル) - 7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1 塩酸塩

実施例 4 で得た化合物 (0.9 g) を 4 規定の塩化水素の酢酸エチルエステル溶液 (15 ml) に溶かし、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、ジエチルエーテルより再結晶することにより、融点 250-252℃の無色結晶 (0.84 g) を得た。

NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  : 2.66(1H, dd, J=5.6, 15.0Hz), 2.886(1H, dd, J=7.8, 15.0Hz), 4.000(2H, s), 4.316(2H, d, J=5.6Hz), 4.488(1H, t, J=5.8Hz), 5.10(1H, d, J=15.2Hz), 5.387(1H, d, J=15.2Hz), 5.555(1H, s), 6.395(1H, d, J=2.2Hz), 7.03-7.68(19H, m), 8.25-8.62(3H, m)

#### 【0073】実施例 6

3, 5-トランス-N - (2-フルオロベンジル) - 5 - (3-アミノメチルフェニル) - 7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1 塩酸塩

(1) 実施例 1 - (2) で得た 2-アミノ-5-クロロ- $\alpha$  - (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) ベンジルアルコール (4.0 g) のメタノール (80 ml) 溶液に、トリメチルアセトアルデヒド (1.04 g) と酢酸 (0.8 g) を加え、室温で 10 分間攪拌した。それにシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.83 g) を加え、室温で 30 分間攪拌した。酢酸エチルエステル (50 ml) を加え、水洗後、無水  $MgSO_4$  で乾燥し、溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルエステル (50 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) を加えた。これに塩化フマル酸モノエチル

エステル (1.9 g) の酢酸エチルエステル (4 ml) 溶液を室温で攪拌しながら滴下した。滴下終了後、室温で 1 時間攪拌し、水洗し、無水  $MgSO_4$  で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、油状化合物 (4.3 g) を得た。この油状化合物をエタノール (120 ml) に溶解し、これに炭酸カリウム (2.5 g) を加え、60℃で 2 時間加熱攪拌した。不溶物を濾去し、溶媒を留去後、残留物を

シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状化合物の3, 5-トランス-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル(2.6 g)を得た。この化合物(2.6 g)をテトラヒドロフラン(20 ml)とメタノール(120 ml)の混合溶媒に溶かし、これに1規定水酸化ナトリウム水溶液(15 ml)を加え、60℃で2時間加熱撹拌した。冷却後、水(200 ml)を加えた後、硫酸水素カリウムで中和した。酢酸エチルエステル(50 ml×2)で抽出し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を留去した。残渣をジエチルエーテルで再結晶し、融点217-219℃の無色結晶、3, 5-トランス-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸(2.2 g)を得た。

【0074】(2) (1) で得た化合物(0.32 g), 2-フルオロベンジルアミン(0.11 g), トリエチルアミン(0.11 g)のジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に、シアノりん酸ジエチルエステル(0.12 g)を加え、室温で20分間撹拌した。水(50 ml)を加え、酢酸エチルエステルで抽出した。水洗後、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色非結晶性固体(0.37 g)を得た。この化合物(0.24 g)を4規定の塩化水素の酢酸エチルエステル溶液(5 ml)に溶解し、0.5時間室温で撹拌した。溶媒を除くことにより、無色の非結晶性固体(0.23 g)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.88(9H, s), 2.60-2.80(2H, m), 3.26(1H, d, J=13.4Hz), 4.00-4.10(2H, m), 4.26-4.20(4H, m), 5.08(1H, s), 6.41(1H, s), 7.13-7.80(11H, m), 8.15-8.60(3H, br)

#### 【0075】実施例7

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(4-ヒドロキシベンジル)-2-オキソ-7-(3-フェニルプロピルオキシ)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) 2-アミノ-5-ヒドロキシ安息香酸(3.0 g)を1規定水酸化ナトリウム水溶液(50 ml)に溶解した溶液に、カルボベンジルオキシクロライド(3.5 g)を滴下した。室温で1時間かきまぜた後、1規定塩酸で中和し、酢酸エチル(100 ml)で抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残留物から2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-ヒドロキシ安息香酸の黒褐色結晶(2. 50

9 g) が得られた。2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-ヒドロキシ安息香酸(6.0 g)とN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(2.5 g)を塩化メチレン(80 ml)に溶解した溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(4.6 g)及びトリエチルアミン(5 ml)を加えて室温で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水を加えて酢酸エチル(200 ml)で抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、N-メチル-N-メチルオキシ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-ヒドロキシベンズアミドの黄色油状物(5.0 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.322(3H, s), 3.520(3H, s), 5.171(2H, s), 6.10(1H, m), 6.8-7.5(6H, m), 7.70-8.10(2H, m)

(2) N-メチル-N-メチルオキシ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-ヒドロキシベンズアミド

(1.5 g), 3-フェニルプロピルブロマイド(0.9 g), 炭酸カリウム(0.6 g), N,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)溶液を70℃で3時間撹拌した。反応液を氷水中に加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、N-メチル-N-メチルオキシ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-(3-フェニルプロピルオキシ)ベンズアミドの黄色油状物(1.4 g)が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.0-2.2(2H, m), 2.803(2H, t, J=8Hz), 3.34(3H, s), 3.526(3H, s), 3.934(2H, t, J=6.2Hz), 5.176(2H, s), 6.9-7.5(11H, m), 7.9-8.3(2H, m)

【0076】(3) N-メチル-N-メチルオキシ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-(3-フェニルプロピルオキシ)ベンズアミド(1.4 g)を酢酸エチル(10 ml)とメタノール(10 ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(0.3 g)を加えて水素雰囲気下に室温で24時間撹拌した。反応液を濾過し、留去した。残留物からN-メチル-N-メチルオキシ-2-アミノ-5-(3-フェニルプロピルオキシ)ベンズアミドの橙色油状物(1.0 g)が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.05(2H, m), 2.794(2H, t, J=8Hz), 3.342(3H, s), 3.595(3H, s), 3.890(2H, t, J=6.2Hz), 6.6-7.4(8H, m)

(4) N-メチル-N-メチルオキシ-2-アミノ-5-(3-フェニルプロピルオキシ)ベンズアミド(1.0 g)とN-tert-ブトキシカルボニル 3-プロモペンジルアミン(0.92 g)をテトラヒドロフラン(20 ml)に溶解した溶液を-70℃に冷却し、撹拌しながらn-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.6 mol/L) 12 mlを20分間で滴下した。滴下後、水(50 ml)と



酢酸エチル (50 ml) を加えた。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、2-アミノ-3'-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-(3-フェニルプロピルオキシ) ベンゾフェノンの黄色油状物 (0.75 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.451 (9H, s), 1.9-2.1 (2H, m), 2.751 (2H, t, J=8.2 Hz), 3.779 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.37 (2H, d, J=6.2 Hz), 4.87 (1H, m), 5.719 (2H, m), 6.7-7.6 (12H, m)

(5) 2-アミノ-3'-tert-ブトキシアミノメチル-5-(3-フェニルプロピルオキシ) ベンゾフェノン (0.75 g) をメタノール (20 ml) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (0.15 g) を加えた。反応液を濃縮し、水を加えて酢酸エチル (80 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から2-アミノ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(3-フェニルプロピルオキシ) ベンジルアルコールの黄色油状物 (0.7 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.445 (9H, s), 2.05 (2H, m), 2.786 (2H, t, J=8 Hz), 3.883 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.30 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.85 (1H, m), 5.801 (1H, s), 6.6-7.4 (12H, m)

【0077】(6) 2-アミノ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)-5-(3-フェニルプロピルオキシ) ベンジルアルコール (0.7 g) と4-ベンジルオキシベンズアルデヒド (0.38 g) 及び酢酸 (0.1 g) をメタノール (12 ml) に溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.11 g) を加えて60℃で30分間撹拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル (50 ml) と水 (100 ml) を加えた。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から2-(4-ベンジルオキシベンジル)-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(3-フェニルプロピルオキシ) ベンジルアルコールの黄色油状物 (0.95 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.442 (9H, s), 2.05 (sH, m), 2.781 (2H, t, J=8.2 Hz), 3.877 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.12 (2H, m), 4.28 (1H, m), 5.05 (2H, s), 5.817 (1H, s), 6.6-7.5 (21H, m)

(7) 2-(4-ベンジルオキシベンジル)-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(3-フェニルプロピルオキシ) ベンジルアルコール (0.95 g), 1 規定水酸化ナトリウム (5 ml), 及び酢酸エチル (15 ml) の溶液を室温で撹拌しながら、塩化フマル酸モノエチル (0.25 g) を滴下した。20分間撹拌した後、有機層を分離し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をエタノール (20 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.6 g) を加えて60℃で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮

し、水 (50 ml) と酢酸エチル (60 ml) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、3,5-トランス-1-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2-オキソ-7-(3-フェニルプロピルオキシ)-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステルの無色油状物 (0.42 g) を得た。

10 【0078】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.246 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.437 (9H, s), 2.0 (2H, m), 2.6-2.85 (3H, m), 3.11 (1H, dd, J=8.4 Hz, 16 Hz), 3.75 (2H, m), 4.0-4.35 (4H, m), 4.47 (1H, dd, J=5.6 Hz, 8.2 Hz), 4.73 (1H, d, J=14.6 Hz), 5.046 (2H, s), 5.38 (1H, d, J=14.6 Hz), 6.03 (1H, , J=3 Hz), 6.8-7.5 (20H, m)

(8) 3,5-トランス-1-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2-オキソ-7-(3-フェニルプロピルオキシ)-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (0.4 g) をテトラヒドロフラン (5 ml) とメタノール (10 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (4 ml) を加えて60℃で40分間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、5%硫酸水素カリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、2-フルオロベンジルアミン (70 mg) を加えて、氷冷下に撹拌しながらシアノりん酸ジエチル (0.1 g) とトリエチルアミン (0.1 ml) を加えた。反応液を室温で30分間撹拌した後、水を加えて酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2-オキソ-7-(3-フェニルプロピルオキシ)-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミドの無色油状物 (0.38 g) を得た。

40 【0079】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.429 (9H, s), 2.00 (2H, m), 2.6-2.8 (3H, m), 2.93 (1H, dd, J=7.2 Hz, 16 Hz), 3.75 (2H, m), 4.2-4.6 (5H, m), 4.67 (1H, d, J=14.4 Hz), 5.04 (2H, s), 5.303 (1H, s), 5.40 (1H, d, J=14.4 Hz), 6.02 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.38 (1H, m), 6.8-7.5 (24H, m)

(9) 3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2-オキソ-7-(3-フェニルプロピルオキシ)-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.38 g) を酢酸エチル (1

0ml) とメタノール (10ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.1g) を加えて水素雰囲気下に室温で2時間撹拌した。反応液を濾過し、減圧留去した。残留物から3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(4-ヒドロキシベンジル)-2-オキソ-7-(3-フェニルプロピルオキシ)-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミドの無色非結晶性固体 (0.33g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.43(9H, m), 2.05(2H, m), 2.6-3.0(4H, m), 3.78(2H, m), 4.0-4.6(6H, m), 4.87(1H, s), 5.0(1H, m), 5.8(1H, m), 5.95(1H, d, J=2Hz), 6.18(1H, m), 6.6-7.5(19H, m)

【0080】実施例6と同様の操作により実施例8ないし24に示す化合物を得た。

#### 実施例8

3,5-トランス-N-(3-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩 (非結晶性固体)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.83(9H, s), 2.70-2.96(4H, m), 3.33(1H, d, J=13.2Hz), 3.80-3.92(2H, m), 4.11-4.44(4H, m), 5.91(1H, s), 6.53(1H, s), 6.81-7.59(11H, m)

#### 実施例9

3,5-トランス-N-(4-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩 (非結晶性固体)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.84(9H, s), 2.70-2.90(2H, m), 3.31(1H, d, J=13.0Hz), 3.78-3.96(2H, m), 4.08-4.15(1H, m), 4.30-4.46(3H, m), 5.89(1H, s), 6.52(1H, s), 6.84-7.56(11H, m)

#### 実施例10

3,5-トランス-N-(2-フルオロフェニルエチル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩 (非結晶性固体)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.87(9H, s), 2.60-2.83(4H, m), 3.29-3.45(3H, m), 4.00-4.10(2H, m), 4.35-4.46(2H, m), 5.94(1H, s), 6.54(1H, s), 6.67(1H, br), 6.29-7.59(11H, m)

#### 【0081】実施例11

3,5-トランス-N-(2-クロロベンジル)-5-

(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩 (非結晶性固体)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.85(9H, s), 2.70-3.00(2H, m), 3.32(1H, d, J=14.8Hz), 3.90-4.00(2H, m), 4.35-4.50(4H, m), 5.92(1H, s), 6.53(1H, s), 7.09-7.57(10H, m)

#### 実施例12

3,5-トランス-N-(2-メトキシベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩 (非結晶性固体)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.87(9H, s), 2.64-2.92(2H, m), 3.32(1H, d, J=11.8Hz), 3.76(3H, s), 3.84-4.02(2H, m), 4.24-4.50(4H, m), 5.95(1H, s), 6.53(1H, s), 6.79-7.50(10H, m)

#### 実施例13

3,5-トランス-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩 (非結晶性固体)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.85(9H, s), 2.66-2.96(2H, m), 3.32(1H, d, J=13.8Hz), 3.92-4.02(2H, m), 4.20-4.44(4H, m), 5.89(1H, s), 6.52(1H, s), 6.67-7.58(9H, m)

#### 【0082】実施例14

3,5-トランス-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.90(9H, s), 2.80(1H, dd, J=5.8, 14.2Hz), 2.96(1H, dd, J=7.8, 14.2Hz), 3.34(1H, d, J=13.6Hz), 4.04(2H, s), 4.30-4.74(4H, m), 5.99(1H, s), 6.57(1H, d, J=2.0Hz), 7.19-7.76(9H, m)

融点 : 165-170℃

#### 実施例15

3,5-トランス-N-(ベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩 (非結晶性固体)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.84(9H, s), 2.7-2.9(2H, m), 3.32(1H, d, J=14.0Hz), 4.08-4.20(2H, m), 4.32-4.50(4H, m), 5.91(1H, s), 6.52(1H, s), 7.09-7.48(11H, m)

#### 実施例16

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-N-メチル-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-

テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1 塩酸塩

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.93, 0.94 (total 9H, 各s), 2.7 2-2.85 (1H, m), 2.89 (3/10×3H, s), 3.03 (6/10×3H, s), 3.18-3.31 (1H, m), 3.39 (1H, d, J=14.2Hz), 3.85-4.05 (2 H, br), 4.44-4.80 (4H, m), 6.00, 6.02 (total 1H, 各s), 6.59 (1H, s), 6.98-7.42 (10H, m)

【0083】実施例 1 7

3, 5-トランス-N- (ピリジン-2-イル) メチル-5- (3-アミノメチルフェニル) -7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・2 塩酸塩 (非結晶性固体)

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 0.95 (9H, s), 2.86 (2H, d, J=5.6, 15.0Hz), 3.02 (2H, dd, J=8.2, 15.0Hz), 3.57 (1H, d, J=14.2Hz), 4.18 (2H, s), 4.37-4.48 (2H, m), 4.64 (1H, d, J=16.4Hz), 4.79 (1H, d, J=16.4Hz), 6.06 (1H, s), 6.51 (1H, d, J=2.2Hz), 7.44-7.61 (6H, m), 7.87-8.04 (2H, m), 8.53-8.77 (2H, m)

実施例 1 8

3, 5-トランス-N- (フラン-2-イル) メチル-5- (3-アミノメチルフェニル) -7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1 塩酸塩 (非結晶性固体)

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 0.94 (9H, s), 2.74 (2H, d, J=6.6 Hz), 3.58 (1H, d, J=14.0Hz), 4.15 (2H, s), 4.33-4.47 (4 H, m), 6.04 (1H, s), 6.21-6.35 (2H, m), 6.49 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.40-7.65 (7H, m)

実施例 1 9

3, 5-トランス-N- (チオフェン-2-イル) メチル-5- (3-アミノメチルフェニル) -7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1 塩酸塩 (非結晶性固体)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.94 (9H, s), 2.74 (2H, d, J=6.6Hz), 3.58 (1H, d, J=13.6Hz), 4.13 (2H, s), 4.40-4.54 (4H, m), 6.04 (1H, s), 6.49 (1H, d, J=2.2Hz), 6.90-6.94 (2H, m), 7.21-7.65 (7H, m)

【0084】実施例 2 0

3, 5-トランス-N- (2-トリフルオロメチルベンジル) -5- (3-アミノメチルフェニル) -7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1 塩酸塩 (非結晶性固体)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.94 (9H, s), 2.85 (2H, d, J=6.6Hz), 3.58 (1H, d, J=14.6Hz), 4.11 (2H, s), 4.42-4.57 (4H, m), 6.06 (1H, s), 6.50 (1H, s), 7.36-7.70 (10H, m)

実施例 2 1

3, 5-トランス-N- (2, 6-ジフルオロベンジル)

-5- (3-アミノメチルフェニル) -7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1 塩酸塩 (非結晶性固体)

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 0.93 (9H, s), 2.71 (2H, d, J=6.6Hz), 3.57 (1H, d, J=13.2Hz), 4.17 (2H, s), 4.38-4.45 (4H, m), 6.02 (1H, s), 6.48 (1H, s), 6.91-7.36 (9H, m)

実施例 2 2

3, 5-トランス-N- (インドール-3-イル) メチル-5- (3-アミノメチルフェニル) -7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1 塩酸塩 (非結晶性固体)

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 0.90 (9H, s), 2.72 (2H, d, J=6.2Hz), 2.93 (2H, t, J=7.3Hz), 3.42-3.66 (3H, m), 4.12 (2H, s), 4.39-4.48 (2H, m), 6.05 (1H, s), 6.51 (1H, d, J=2.2Hz), 6.98-7.62 (11H, m)

【0085】実施例 2 3

3, 5-トランス-N- (シクロヘキシルメチル) -5- (3-アミノメチルフェニル) -7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1 塩酸塩 (非結晶性固体)

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 0.94 (9H, s), 1.16-1.73 (11H, m), 2.72 (2H, d, J=6.8Hz), 3.00 (2H, d, J=6.6Hz), 3.59 (1 H, d, J=14.0Hz), 4.18 (2H, s), 4.40-4.47 (2H, m), 6.05 (1 H, s), 6.50 (1H, d, J=2.4Hz), 7.42-7.56 (6H, m)

実施例 2 4

3, 5-トランス-N- [2- (ピロリジン-1-イル) エチル] -5- (3-アミノメチルフェニル) -7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・2 塩酸塩 (非結晶性固体)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.87 (9H, s), 1.75-2.10 (4 H, m), 2.67 (2H, m), 2.96 (2H, m), 3.15 (2H, m), 3.34-3.7 0 (5H, m), 4.08 (2H, m), 4.20-4.40 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.44 (1H, d, J=2.4Hz), 7.30-7.80 (6H, m), 8.3-8.6 (4H, m)

【0086】実施例 2 5

(3S, 5S) -N- (2-フルオロベンジル) -5- (3-アミノメチルフェニル) -7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1 塩酸塩

(1) 実施例 6 の (1) で得た 3, 5-トランス-5- (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) -7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピ

ン-3-酢酸 (0.6 g) と L-ロイシン メチルエステル・1 塩酸塩 (0.22 g) のジメチルホルムアミド (6 ml) 溶液に、シアノりん酸ジエチルエステル (0.20 g) とトリエチルアミン (0.25 g) を加え、0℃で30分間撹拌した。酢酸エチルエステル (50 ml) を加え、水洗後、有機層を無水MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、(3R, 5R)-N-[5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセチル]-L-ロイシン メチルエステル (0.37 g) 及び (3S, 5S)-N-[5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセチル]-L-ロイシン メチルエステル (0.40 g) を得た。

(3R, 5R) 体:

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.92(15H, s), 1.44(9H, s), 1.55-1.65(3H, m), 2.70(1H, dd, J=6.8, 14.8Hz), 2.87(1H, d, J=6.8, 14.8Hz), 3.35(1H, d, J=13.8Hz), 3.72(3H, s), 4.33-4.57(5H, m), 5.13-5.22(1H, br), 6.01(1H, s), 6.21(1H, d, J=7.6Hz), 6.57(1H, d, J=2.0Hz), 7.18-7.64(6H, m)

(3S, 5S) 体:

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.88-0.92(15H, m), 1.45(9H, s), 1.55-1.65(3H, m), 2.69(1H, dd, J=6.0, 14.6Hz), 2.92(1H, dd, J=6.8, 14.6Hz), 3.37(1H, d, J=14.0Hz), 3.71(3H, s), 4.33-4.60(5H, m), 4.85-5.00(1H, br), 6.00(1H, s), 6.43(1H, d, J=8.4Hz), 6.58(1H, s), 7.23-7.41(6H, m)

【0087】(2)(1)で得た(3S, 5S)体(0.40 g)のメタノール(4 ml)溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.65 ml)を加え、60℃で1時間加熱撹拌した。水(50 ml)を加え、1規定塩酸で中和し、酢酸エチルエステルで抽出した。抽出液を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去することにより、無色の非結晶性固体(3S, 5S)-N-[5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセチル]-L-ロイシン(0.25 g)を得た。

(3)(2)で得た化合物(0.10 g)のメタノール(2 ml)溶液に濃塩酸(1 ml)を加え、3日間加熱還流した。水(50 ml)を加え、水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とした後、酢酸エチルエステルで抽出した。抽出液を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去し、無色の油状化合物(3S, 5S)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-

1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸メチルエステル(80 mg)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.93(9H, s), 2.79(1H, dd, J=5.8, 16.4Hz), 3.07(1H, dd, J=8.0, 16.4Hz), 3.37(1H, d, J=4.0Hz), 3.67(3H, s), 3.9-4.0(2H, br), 4.41(1H, dd, J=5.8, 8.0Hz), 4.50(1H, d, J=14.0Hz), 6.02(1H, s), 6.61(1H, d, J=1.8Hz), 7.19-7.45(6H, m)

【0088】(4)(3)で得た化合物(80 mg)の酢酸エチルエステル(1 ml)溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル(0.03 ml)とジメチルアミノピリジン(10 mg)

を加え、室温で30分撹拌した。反応終了後、酢酸エチルエステル(50 ml)を加え、水洗後、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状化合物(60 mg)を得た。この油状化合物(60 mg)のメタノール(1 ml)溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.25 ml)を加え、60℃で30分間加熱撹拌した。水(50 ml)を加え、1規定塩酸で酸性にし、酢酸エチル

エステルで抽出した。抽出液を水洗後、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去することにより無色油状化合物(40 mg)を得た。この化合物(40 mg)のジメチルホルムアミド(1 ml)溶液に2-フルオロベンジルアミン(20 mg)、トリエチルアミン(30 mg)を加え、室温で30

分間撹拌した。酢酸エチルエステル(50 ml)を加え、水洗後、有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色の非結晶性固体(40 mg)を得た。この化合物(40 mg)を4規定の塩化水素の酢酸エチル

エステル溶液(1 ml)に溶かし、室温で30分間放置後、溶媒を留去することにより、無色の非結晶性固体(33 mg)を得た。

施光度 [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> +165.6° (c=0.15, メタノール)

【0089】実施例26

(3R, 5R)-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1 塩酸塩

実施例25の(1)で得た(3R, 5R)体(0.37 g)を原料とし、実施例25と同様の操作により、非結晶性固体(20 mg)を得た。

施光度 [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> -166.0° (c=0.13, メタノール)

実施例4の(2)で得た3, 5-トランス-1-(4-ピフェニルメチル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸を原料とし、実施例4の(3)、続いて

実施例 5 と同様の操作により、以下に示す化合物を得た。

#### 実施例 27

3,5-トランス-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩(無色結晶)  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.77(1H, dd), 3.04(1H, dd), 3.75(2H, br), 4.3-4.7(3H, m), 4.78(1H, d), 5.33(1H, s), 5.55(1H, d), 6.52(1H, d), 6.8-7.8(19H, m)

融点: 238-240℃

#### 【0090】実施例 28

3,5-トランス-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.75(1H, dd), 2.96(1H, dd), 3.6-3.9(11H, m), 4.37(2H, dd), 4.57(1H, dd), 4.87(1H, d), 5.38(1H, s), 5.45(1H, d), 6.32(1H, t), 6.49(2H, s), 6.52(1H, d), 6.85-7.6(15H, m)

#### 実施例 29

3,5-トランス-N-ベンズヒドリル-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩(無色結晶)  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.78(1H, dd), 3.0(1H, dd), 3.72(2H, s), 4.52(1H, dd), 4.83(1H, d), 5.36(1H, s), 5.53(1H, d), 6.23(1H, d), 6.52(1H, d), 6.65(1H, s), 6.85-7.7(25H, m)

融点: 200-202℃

#### 実施例 30

3,5-トランス-N-(2-ビフェニルメチル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩(非結晶性固体)  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.65(1H, dd), 2.87(1H, dd), 3.73(2H, s), 4.25-4.6(3H, m), 4.85(1H, d), 5.35(1H, s), 5.48(1H, d), 6.06(1H, t), 6.50(1H, d), 6.8-7.7(24H, m)

#### 【0091】実施例 31

3,5-トランス-N-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩(非結晶性固体)  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.77(1H, dd), 2.98(1H, dd), 3.75(2H, s), 4.35-4.65(3H, m), 4.87(1H, d), 5.39(1H, s),

5.50(1H, d), 6.32(1H, t), 6.53(1H, d), 6.9-7.6(24H, m)

#### 実施例 32

3,5-トランス-N-(4-エトキシカルボニルベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩(無色結晶)  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.37(3H, t), 2.77(1H, dd), 2.98(1H, dd), 3.76(2H, br), 4.34(2H, q), 4.44-4.62(2H, m), 4.88(1H, d), 5.38(1H, s), 5.47(1H, d), 6.34(1H, t), 6.53(1H, d), 6.9-8.0(19H, m)

融点: 220-222℃

#### 【0092】実施例 33

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ヒドロキシベンジル)-2-オキソ-7-(3-フェニルプロピルオキシ)-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 7 で得た 3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(4-ヒドロキシベンジル)-2-オキソ-7-(3-フェニルプロピルオキシ)-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド(0.28g)を酢酸エチル(5ml)に溶解し、4規定塩酸(酢酸エチル溶液)(3ml)を加えて2時間撹拌した。反応液を減圧留去し、残留物から標題化合物の無非結晶性固体(0.22g)が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.95(2H, m), 2.6-2.9(4H, m), 3.6-4.6(8H, m), 4.808(1H, s), 5.63(1H, d, J=13.8Hz), 5.95(1H, d, J=2.8Hz), 6.3-7.4(20H, m)

#### 【0093】実施例 34

3,5-トランス-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 2-フルオロベンジルエステル・塩酸塩

実施例 6 の(1)で得た 3,5-トランス-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸(100mg)と2-フルオロベンジルクロリド(30mg)のジメチルホルムアミド(1ml)溶液に、炭酸カリウム(39mg)を加え、60℃で1時間加熱撹拌した。酢酸エチルエステル(50ml)を加え、水洗し、有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状化合物を得た。これを4規定塩化水素の酢酸エチルエステル溶液(1ml)に溶かし、室温で1時間撹拌した。溶媒を留去することにより、無色の非結晶性固体(58

mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.90 (9H, s), 2.86 (1H, dd, J=6.4, 15.6 Hz), 3.10 (1H, dd, J=8.0, 15.6 Hz), 3.33 (1H, d, J=14.0 Hz), 4.08 (2H, br), 4.35-4.50 (2H, m), 5.11 (1H, d, J=11.6 Hz), 5.20 (1H, d, J=11.6 Hz), 5.99 (1H, s), 6.55 (1H, s), 6.98-7.55 (10H, m)

#### 【 0 0 9 4 】 実施例 3 5

3, 5-トランス-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-3-(2-フルオロフェニルアセチル)アミノメチル-1-ネオペンチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-2-オン

(1) 実施例 6 の (1) で得た 3, 5-トランス-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 (0.2 g) のジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、トリエチルアミン (44 mg), アジ化ジフェニルホスホリル (114 mg) を加え、30 分間室温で攪拌した。水を加え、酢酸エチルエステルで抽出し、水洗後、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を除き、残留物をトルエン (2 ml) に溶解した。溶液を 1 時間加熱還流した後、9-フルオレニルメタノール (89 mg) を加え、更に終夜加熱還流した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色の非結晶性固体 3, 5-トランス-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-3-(フルオレン-9-イル)オキシカルボニルアミノメチル-1-ネオペンチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-2-オン (0.24 g) を得た。

(2) 実施例 (1) で得た化合物 (0.24 g) をピペリジン (0.15 ml) のジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液を室温で 10 分間攪拌した。酢酸エチルエステル (50 ml) を加え、水洗後、有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色の非結晶性固体 3, 5-トランス-3-アミノメチル-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-2-オン (0.17 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.93 (9H, s), 1.45 (9H, s), 3.36 (1H, d, J=14.0 Hz), 3.55-3.70 (2H, m), 3.95 (1H, t, J=5.8 Hz), 4.16-4.40 (5H, m), 4.51 (1H, d, J=14.0 Hz), 4.83-4.90 (1H, br), 5.25-5.30 (1H, br), 5.99 (1H, s), 6.60 (1H, s), 7.26-7.77 (14H, m)

(3) (2) で得た化合物 (0.1 g) と 2-フルオロフェニル酢酸 (34 mg) のジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に、シアノりん酸ジエチル (36 mg) とトリエ

チルアミン (30 mg) を加え、室温で 30 分間攪拌した。酢酸エチルエステル (50 ml) を加え、水洗後、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で有機層を乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色の非結晶性固体 (0.13 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.9 (9H, s), 1.45 (9H, s), 3.33 (1H, d, J=14.2 Hz), 3.54 (2H, s), 3.64-3.70 (2H, m), 3.92 (1H, d, J=6.1 Hz), 4.35 (1H, d, J=5.6 Hz), 4.45 (1H, d, J=14.2 Hz), 4.85-4.95 (1H, br), 5.93 (1H, s), 6.05-6.11 (1H, br), 6.57 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.03-7.41 (10H, m)

#### 【 0 0 9 5 】 実施例 3 6

3, 5-トランス-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-3-(2-フルオロフェニルアセチル)アミノメチル-1-ネオペンチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-2-オン・1塩酸塩

実施例 3 5 で得た化合物 (0.12 g) を 4 規定塩化水素の酢酸エチルエステル (1 ml) 溶液に溶かし、室温で 30 分間放置した。溶媒を留去することにより、無色非結晶性固体 (69 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.94 (9H, s), 3.47-3.72 (5H, m), 3.99 (1H, t, J=5.8 Hz), 4.17 (2H, s), 4.44 (1H, d, J=14.2 Hz), 6.02 (1H, s), 6.50 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.98-7.61 (10H, m)

#### 【 0 0 9 6 】 実施例 3 7

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(4-ヒドロキシベンジル)-7-(イソブチルオキシ)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) N-メチル-N-メチルオキシ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-ヒドロキシベンズアミド (3.0 g), ヨウ化イソブチル (2.2 g), 炭酸カリウム (2.0 g), N,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) の溶液を 70℃ で 15 時間攪拌した。反応液を水に加えて酢酸エチル (80 ml) で抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、N-メチル-N-メチルオキシ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-イソブチルオキシベンズアミドの橙色油状物 (1.0 g) が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.01 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.05 (1H, m), 3.345 (3H, s), 3.542 (3H, s), 3.69 (2H, d, J=6.6 Hz), 5.175 (2H, s), 6.9-7.5 (7H, m), 7.8-8.3 (2H, m)

(2) N-メチル-N-メチルオキシ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-イソブチルオキシベンズアミド (1.0 g) を酢酸エチル (10 ml) とメタノール (10 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.2 g) を加えて、水素雰囲気下に室温で 2 時間攪拌した。反応液を濾過し、留去して N-メチル-N-メチルオキ

シ-2-アミノ-5-イソブチルオキシベンズアミドが黄色油状物 (0.6 g) として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.03 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.05 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.614 (3H, s), 3.64 (2H, d, J=6.6 Hz), 6.65-6.95 (3H, m)

【0097】 (3) N-メチル-N-メチルオキシ-2-アミノ-5-イソブチルオキシベンズアミド (0.6 g) と N-tert-ブトキシカルボニル 3-プロモベンジルアミン (0.76 g) をテトラヒドロフラン (18 ml) に溶解した溶液を-78℃に冷却し、攪拌しながら n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 mol/L) 9 ml を20分間で滴下した。反応液を水 (50 ml) と酢酸エチル (50 ml) を加えた。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-アミノ-3'-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-イソブチルオキシベンゾフェノンの黄色油状物 (0.38 g) が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.95 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.455 (9H, s), 2.0 (1H, m), 3.56 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.41 (2H, d, J=6.2 Hz), 4.90 (1H, m), 5.70 (2H, m), 6.65-7.6 (7H, m)

(4) 2-アミノ-3'-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-イソブチルオキシベンゾフェノン

(0.38 g) をメタノール (12 ml) に溶解し、室温で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム (50 mg) を加えた。反応液を濃縮し、水を加えて酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、留去し、2-アミノ- $\alpha$ -(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-イソブチルオキシベンジルアルコールの黄色油状物 (0.36 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.02 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.449 (9H, s), 2.05 (1H, m), 3.64 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.31 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.85 (1H, m), 6.797 (1H, s), 6.6-7.5 (7H, M)

【0098】 (5) 2-アミノ- $\alpha$ -(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-イソブチルオキシベンジルアルコール (0.36 g), 4-ベンジルオキシベンズアルデヒド (0.2 g), 酢酸 (0.05 g), メタノール (12 ml) の溶液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.065 g) を加えて60℃で20分間攪拌した。反応液に水 (60 ml) を加えて酢酸エチル (60 ml) で抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、留去し、2-(4-ベンジルオキシベンジルアミノ)- $\alpha$ -(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-イソブチルオキシベンジルアルコールが黄色油状物 (0.45 g) として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.99 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.443 (9

H, s), 2.05 (1H, m), 3.63 (2H, d, J=6.4 Hz), 4.11 (2H, s), 4.28 (2H, m), 5.094 (2H, s), 5.815 (1H, s), 6.6-7.5 (16H, m)

(6) 2-(4-ベンジルオキシベンジル)- $\alpha$ -(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-イソブチルオキシベンジルアルコール (0.45 g) を酢酸エチル (20 ml) に溶解し、1規定水酸化ナトリウム (3 ml) を加えて、室温で攪拌しながら、塩化フマル酸モノエチル (0.13 g) を加えた。有機層を分離、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、エタノール (15 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.3 g) を加えて60℃で2時間攪拌した。反応液を留去し、酢酸エチル (50 ml) と水 (60 ml) を加えた。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、3,5-トランス-1-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-イソブチルオキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステルの無色油状物 (0.2 g) と3,5-シス体 (60 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.93 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.27 (3H, t, J=7 Hz), 1.95 (1H, m), 2.75 (1H, dd, J=5.2 Hz, 16.6 Hz), 3.10 (1H, dd, J=8 Hz, 16.6 Hz), 3.53 (2H, dd, J=2 Hz, 6.7 Hz), 4.13 (2H, q, J=7 Hz), 4.2-4.5 (3H, m), 4.73 (1H, d, J=14.4 Hz), 5.043 (2H, s), 5.319 (1H, s), 5.40 (1H, d, J=14.4 Hz), 6.02 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.8-7.5 (15H, m)

【0099】 (7) 3,5-トランス-1-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-イソブチルオキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (0.4 g) をテトラヒドロフラン (5 ml) とメタノール (10 ml) に溶解し1規定水酸化ナトリウム3 mlを加えて60℃で40分間攪拌した。反応液を濃縮し、水 (20 ml) を加えて、5%硫酸水素カリウムで中和し、酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をN,N-ジメチルホルムアミド (6 ml) に溶解し、2-フルオロベンジルアミン (73 mg) を加えて、0℃で攪拌しながら、シアノりん酸ジエチル (95 mg) とトリエチルアミン (0.1 ml) を加えた。反応液を室温で30分間攪拌した後、氷水を加えて酢酸エチル (60 ml) で抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-イソブチルオキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミ

101

ドの無色油状物 (0.21 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.94(6H, d, J=6.6Hz), 1.432(9H, s), 1.95(1H, m), 2.70(1H, dd, J=5.9Hz, 15.8Hz), 2.93(1H, dd, J=7.2Hz, 15.8Hz), 3.53(2H, dd, J=2.2Hz, 6.4Hz), 4.25(2H, d, J=5.9Hz), 4.3-4.6(3H, m), 4.67(1H, d, J=14.3Hz), 4.83(1H, m), 5.04(2H, s), 5.29(1H, s), 5.41(1H, d, J=14.3Hz), 6.00(1H, d, J=2.8Hz), 6.37(1H, m), 6.8-7.5(19H, m)

【0100】(8) 3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-イソブチルオキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.21 g) を酢酸エチル (6 ml) とメタノール (10 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.06 g) を加えて、水素ガス雰囲気下に3時間攪拌した。反応液を濾過し、留去して残留物に水を加えて、酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物から3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(4-ヒドロキシベンジル)-7-イソブチルオキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミドの無色油状物 (0.16 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.95(6H, d, J=6.6Hz), 1.45(9H, s), 2.0(1H, m), 2.67(1H, dd, J=6.2Hz, 16Hz), 2.86(1H, d, J=7.2Hz, 16Hz), 3.56(1H, dd, J=3.8Hz, 6.4Hz), 4.0-4.7(6H, m), 4.87(1H, s), 5.02(1H, m), 5.7-7.5(14H, m)

#### 【0101】実施例38

3,5-トランス-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-3-[3-(2-フルオロベンジル)ウレイド]メチル-1-ネオペンチル-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-2-オン

実施例35の9-フルオレニルメタノールのかわりに、2-フルオロベンジルアミンを用い、実施例37と同様の操作により、無色非結晶性固体 (0.26 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.91(9H, s), 1.40(9H, s), 3.32(1H, d, J=13.6Hz), 3.45-3.65(1H, m), 3.71-3.85(1H, m), 3.96(1H, t, J=6.1Hz), 4.10-4.22(1H, m), 4.30-4.51(4H, m), 4.95-5.05(1H, br), 5.35-5.45(1H, br), 5.98(1H, s), 6.55(1H, d, J=2.0Hz), 6.95-7.48(11H, m)

#### 【0102】実施例39

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ヒドロキシベンジル)-7-イソブチルオキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド 塩酸塩

102

実施例37で得た3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(4-ヒドロキシベンジル)-7-イソブチルオキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.16 g) を酢酸エチル (2 ml) に溶解し、4 規定塩酸 (酢酸エチル溶液) (2 ml) を加えて2時間攪拌した。反応液を留去し、残留物から標題化合物の無色非結晶性固体 (0.11 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.93(6H, d, J=6.6Hz), 1.95(1H, m), 2.6-2.9(2H, m), 3.4-3.6(2H, m), 3.80(2H, br), 4.0-4.65(6H, m), 4.795(1H, s), 5.63(1H, d, J=13.8Hz), 5.95(1H, d, J=2.8Hz), 6.39(1H, br), 6.5-7.4(14H, m)

#### 【0103】実施例40

3,5-トランス-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-3-[3-(2-フルオロベンジル)ウレイド]メチル-1-ネオペンチル-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-2-オン・1 塩酸塩

実施例38で得た化合物 (0.20 g) を用い、実施例36と同様の操作により、無色非結晶性固体 (0.15 g) を得た。

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 0.94(9H, s), 3.56(1H, d, J=13.8Hz), 3.57(1H, d, J=6.0Hz), 3.95(1H, t, J=6.0Hz), 4.18(2H, s), 4.32(2H, s), 4.47(1H, d, J=13.8Hz), 6.05(1H, s), 6.51(1H, d, J=2.4Hz), 7.00-7.64(10H, m)

#### 【0104】実施例41

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-ベンジルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1 塩酸塩

(1) N-メチル-N-メチルオキシ-2-アミノ-5-クロロベンズアミド (2 g) と2-(3-ブromoフェニル)-1,3-ジオキサラン (2.1 g) のテトラヒドロフラン (65 ml) 溶液を-78℃に冷却し、それにn-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 mol/L) (11.6 ml) を徐々に滴下した、滴下終了後、水 (300 ml) と酢酸エチルエステル (50 ml) を加えた。有機層を水洗後、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状化合物の2-[3-(2-アミノ-5-クロロベンゾイル)フェニル]-1,3-ジオキサラン (1.61 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.00-4.18(4H, m), 6.08(2H, br), 6.69(1H, d, J=8.8Hz), 7.21-7.76(6H, m)

(2) (1) の工程を何度か繰り返すことによって得られた化合物 (15.8 g) のメタノール (100 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (2.5 g) を加え、0



℃で30分間撹拌した。酢酸エチルエステル(200ml)を加え、水洗後、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、目的とする無色油状化合物2-[3-(2-アミノ-5-クロロ- $\alpha$ -ヒドロキシベンジル)フェニル]-1,3-ジオキサラン(9.5g)を得た。

【0105】(3)(2)で得た化合物(0.6g)のメタノール(10ml)溶液に、ピバルアルデヒド(190mg)と酢酸(150mg)を加え、室温で10分間撹拌した。それにシアノ水素化ホウ素ナトリウム(150mg)を加え、60℃で30分間撹拌した。酢酸エチルエステル(50ml)を加え、水洗後、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、目的とする無色油状化合物2-[3-(5-クロロ- $\alpha$ -ヒドロキシ-2-ネオペンチルアミノベンジル)フェニル]-1,3-ジオキサラン(0.86g)を得た。  
NMR(CDC $\text{Cl}_3$ )  $\delta$ : 0.82(9H, s), 2.73(2H, s), 3.97-4.15(4H, m), 5.76(1H, s), 5.78(1H, s), 6.55(1H, d, J=9.8Hz), 7.04(1H, d, J=2.6Hz), 7.14(1H, dd, J=2.6, 8.4Hz), 7.35-7.53(4H, m)

(4)(3)で得た化合物(0.86g)の酢酸エチルエステル(10ml)に炭酸水素ナトリウム(0.29g)を加え、塩化フマル酸モノエチルエステル(370mg)を加え、室温で10分間撹拌した。酢酸エチルエステル(30ml)を加え、有機層を水洗後、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をエタノール(10ml)に溶解し、炭酸カリウム(270mg)を加え、室温で終夜撹拌した。不溶物を濾去し、溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルエステル-n-ヘキサンより再結晶し、融点162-164℃の無色結晶3,5-トランス-7-クロロ-5-[3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル]-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル(0.62g)を得た。

【0106】(5)(4)の操作を繰り返すことにより得た化合物(2g)のエタノール(20ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(4ml)を加え、60℃で3時間撹拌した。中和後酢酸エチルエステル(100ml)を加え、水洗後、無水 $\text{MgSO}_4$ で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色の非結晶性固体3,5-トランス-7-クロロ-5-[3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル]-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸(1.7g)を得た。  
NMR(CDC $\text{Cl}_3$ )  $\delta$ : 0.93(9H, s), 2.83(1H, dd, J=5.2, 16.4Hz), 3.09(1H, dd, J=7.6, 16.4Hz), 3.38(1H, d, J=14.4Hz), 4.00-4.19(4H, m), 4.35(1H, dd, J=5.2, 7.6Hz),

4.50(1H, d, J=14.4Hz), 5.86(1H, s), 6.03(1H, s), 6.61(1H, d, J=2.0Hz), 7.17-7.53(6H, m)

(6)(5)で得た化合物(1.7g)と2-フルオロベンジルアミン(0.52g)のジメチルホルムアミド(20ml)溶液に、シアノリン酸ジエチル(0.73g)とトリエチルアミン(0.5g)を加え、室温で30分間撹拌した。酢酸エチルエステル(100ml)を加え、水洗後、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-7-クロロ-5-[3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル]-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド(2.0g)を得た。

NMR(CDC $\text{Cl}_3$ )  $\delta$ : 0.92(9H, s), 2.69(1H, d, J=6.2, 14.8Hz), 2.88(1H, dd, J=7.0, 14.8Hz), 3.35(1H, d, J=14.0Hz), 4.00-4.18(4H, m), 4.38-4.50(4H, m), 5.83(1H, s), 6.11(1H, s), 6.30(1H, br), 6.58(1H, d, J=2.2Hz), 6.98-7.55(10H, m)

【0107】(7)(6)で得た化合物(2.0g)のアセトン(8ml)溶液に、p-トルエンスルホン酸・1水和物(0.2g)と水(1ml)を加え、室温で4時間撹拌した。酢酸エチルエステル(50ml)を加え、水洗後、有機層を無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥した。溶媒を留去することにより、無色非結晶性固体の3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-7-クロロ-5-(3-ホルミルフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド(1.76g)を得た。

NMR(CDC $\text{Cl}_3$ )  $\delta$ : 0.93(9H, s), 2.71(1H, dd, J=6.4, 14.8Hz), 2.90(1H, dd, J=7.2, 14.8Hz), 3.37(1H, d, J=14.8Hz), 4.37-4.62(4H, m), 6.08(1H, s), 6.24-6.30(1H, br), 6.49(1H, d, J=2.0Hz), 6.98-7.96(10H, m), 10.04(1H, s)

(8)(7)で得た化合物(0.1g)のメタノール(1ml)溶液に、ベンジルアミン(22mg)、酢酸(13mg)を加え、10分間室温で撹拌した。この溶液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム(14mg)を加え、室温で1時間撹拌した。水(10ml)を加え、酢酸エチルエステル(50ml)で抽出した。抽出液を水洗後、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状化合物を得た。これを4規定塩化水素の酢酸エチルエステル(0.2ml)に溶かし、溶媒を留去することにより、無色非結晶性固体(83mg)を得た。

NMR(CDC $\text{Cl}_3$ )  $\delta$ : 0.92(9H, s), 2.69(1H, dd, J=5.8, 14.8Hz), 2.89(1H, dd, J=7.4, 14.8Hz), 3.35(1H, d, J=13.6Hz), 3.73-3.83(4H, m), 4.39-4.51(4H, m), 6.00(1H, s), 6.26-6.36(1H, br), 6.58(1H, d, J=2.2Hz), 6.97-7.39(15H, m)

105

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-7-クロロ-5-(3-ホルミルフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミドを用い、実施例 4 1 の (8) と同様の操作で各種アミンとの還元的アミノ化反応により以下に示す実施例化合物 4 2-4 4 を合成した。

## 【0108】実施例 4 2

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-5-[3-(ピペリジン-1-イル)メチルフェニル]-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1 塩酸塩 (非結晶性固体)  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.92(9H, s), 1.40-1.63(6H, m), 2.35-2.45(4H, m), 2.70(1H, dd, J=5.8, 14.2Hz), 2.89(1H, dd, J=7.0, 14.2Hz), 3.35(1H, d, J=13.6Hz), 3.51(2H, s), 4.39-4.51(4H, m), 5.99(1H, s), 6.30-6.40(1H, br), 6.60(1H, d, J=2.0Hz), 6.95-7.39(10H, m)

## 実施例 4 3

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-7-クロロ-5-(3-メチルアミノメチルフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラ

106

ヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1 塩酸塩 (非結晶性固体)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.92(9H, s), 2.47(3H, s), 2.70(1H, dd, J=5.4, 13.8Hz), 2.88(1H, dd, J=7.4, 13.8Hz), 3.35(1H, d, J=14.4Hz), 3.77(2H, s), 4.39-4.51(4H, m), 5.99(1H, s), 6.30-6.40(1H, br), 6.58(1H, d, J=2.2Hz), 6.98-7.39(10H, m)

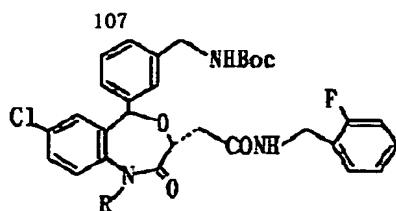
## 【0109】実施例 4 4

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-7-クロロ-5-(3-ジメチルアミノメチルフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1 塩酸塩

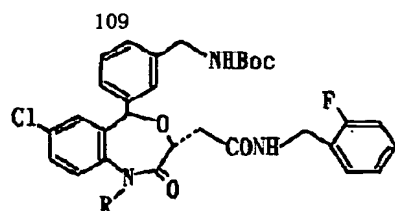
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.92(9H, s), 2.25(6H, s), 2.70(1H, dd, J=6.0, 14.4Hz), 2.89(1H, dd, J=7.4, 14.4Hz), 3.35(1H, d, J=13.8Hz), 3.46(2H, s), 4.38-4.50(4H, m), 6.00(1H, s), 6.30-6.40(1H, br), 6.58(1H, d, J=1.8Hz), 7.02-7.42(10H, m)


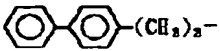
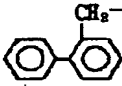
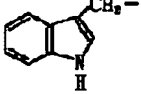
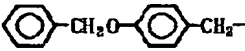

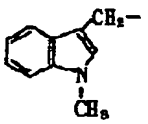
【0110】実施例 1 と同様の操作により〔表 1〕ないし〔表 4〕に示す化合物を得た。

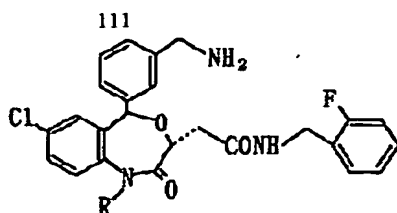
## 【表 1】



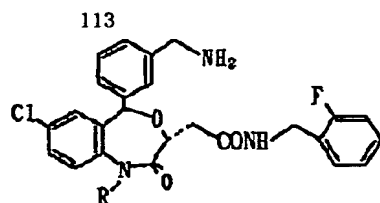
実施例番号	R	状態	NMR (溶媒)
45		油状物	(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.43(9H, s), 1.9-2.1(2H, m), 2.6-3.0(4H, m), 3.65(1H, m), 4.1-4.6(6H, m), 4.9(1H, m), 5.73(1H, s), 6.45(1H, m), 6.565(1H, d, J=2.2Hz), 6.9-7.5(15H, m).
46		油状物	(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 0.8-1.9(11H, m), 1.445(9H, s), 1.68(1H, dd, J=5.8, 16Hz), 2.93(1H, dd, J=7.4, 16Hz), 3.43(1H, dd, J=8, 16Hz), 4.1-4.6(6H, m), 4.85(1H, m), 5.813(1H, s), 6.28(1H, m), 6.48(1H, d, J=2.4Hz), 6.95-7.5(10H, m).
47		非結晶性 固体	(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.448(9H, s), 2.669(1H, dd, J=6.0, 14.2Hz), 2.882(1H, dd, J=7.0, 14.2Hz), 2.97-3.05(2H, m), 3.85-4.00(1H, m), 4.20-4.51(5H, m), 4.61-4.72(1H, m), 4.80-4.86(1H, br), 5.306(1H, s), 6.27-6.31(1H, br), 6.498(1H, d, J=2.4Hz), 7.01-7.56(15H, m).
48		油状物	(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.453(9H, s), 2.69(1H, dd, J=6, 14Hz), 2.93(1H, dd, J=7.2, 15.6Hz), 4. (2H, d, J=5.8Hz) 4.35-4.6(3H, m), 4.77(1H, J= .14.6Hz) 4.83(1H, m), 5.27(1H, s), 5.44(1H, d, J=14. Hz), 6.33(1H, m), 6.49(1H, d, J=2Hz), 6.9-7.5( .m).
49		油状物	(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.433(9H, s), 2.72(1H, dd, J= , 15Hz), 2.94(1H, dd, J=7.4, 15.6Hz), 4. (2H, d, J=8Hz), 4.33-4.6(3H, m), 4.77(1H, J= , 14.6Hz), 4.9(1H, m), 5.34(1H, s), 5.42(1H, J=4.6Hz), 6.36(1H, m), 6.50(1H, d, J=2Hz), 6.9-7.4(19H, m).
50		油状物	(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.45(9H, s), 2.72(1H, dd, J=5.8, 16Hz), 2.95(1H, dd, J=9, 15.5Hz), 3.73(3H, s), 4.2-4.6(5H, m), 4.85(1H, d, J=14.8Hz), 4.96(1H, m), 5.33(1H, d, J=14.8Hz), 5.43(1H, s), 6.49(1H, d, J=2.2Hz), 6.55(1H, m), 6.85-7.4(14H, m).
51		油状物	(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 0.8-1.0(6H, m), 1.2-1.7(5H, m), 1.44(9H, s), 2.68(1H, dd, J=6, 17.5Hz), 2.91(1H, dd, J=7. 16Hz), 3.43(1H, dd, J=15, 4.5Hz), 4.2-4.6 (6H, m), 4.85(1H, m), 5.80(1H, s), 6.29(1H, m), 6.576(1H, d, J=2.4Hz), 6.9-7.5(10H, m).



実施例番号	R	状態	NMR (溶媒)
52	$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4-$	油状物	( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.897(3H, t, J=6.8Hz), 1.2-1.9(6H, m), 1.44(9H, s), 2.69(1H, dd, J=6.16Hz), 2.91(1H, dd, J=7.2, 15Hz), 3.6(1H, m), 4.2-4.6(6H, m), 4.9(1H, m), 5.73(1H, s), 6.41(1H, m), 6.57(1H, d, J=2.4Hz), 6.9-7.5(10H, m).
53		油状物	( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.45(9H, s), 2.73(1H, dd, J=5.8, 16Hz), 2.95(1H, dd, J=7.4, 16Hz), 4.16(2H, d, J=6.4Hz), 4.35-4.8(4H, m), 5.03(1H, d, J=14.8Hz), 5.39(1H, s), 5.59(1H, d, J=14.6Hz), 6.23(1H, m), 6.46(1H, s), 6.7-7.9(17H, m).
54		油状物	( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.43(9H, s), 2.67(1H, dd, J=6.15.8Hz), 2.90(1H, dd, J=7.6, 16Hz), 3.05(2H, m), 3.8-4.2(3H, m), 4.35-4.85(5H, m), 5.27(1H, s), 6.37(1H, m), 6.49(1H, d, J=2.2Hz), 6.9-7.6(19H, m).
55		油状物	( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.45(9H, s), 2.69(1H, dd, J=6.16Hz), 2.93(1H, dd, J=7.4, 15.8Hz), 4.2-4.6(5H, m), 4.85(1H, m), 5.12(1H, d, J=15.2Hz), 5.32(1H, d, J=15.4Hz), 5.45(1H, s), 6.36(1H, m), 6.42(1H, d, J=2.4Hz), 6.65(1H, d, J=8.6Hz), 6.9-7.7(18H, m).
56		油状物	( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.46(9H, s), 2.68(1H, dd, J=6.2, 16Hz), 2.90(1H, dd, J=7.15Hz), 4.1(2H, m), 4.3-4.6(3H, m), 4.67(1H, d, J=14.4Hz), 4.8(1H, m), 5.02(1H, s), 5.83(1H, d, J=14.6Hz), 6.35(1H, s), 6.45-7.6(14H, m), 8.6(1H, m).
57		油状物	( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.44(9H, s), 2.70(1H, dd, J=5.8, 15Hz), 2.93(1H, dd, J=7.2, 15Hz), 4.27(2H, d, J=5.6Hz), 4.35-4.65(3H, m), 4.73(1H, d, J=14.6Hz), 4.85(1H, m), 5.05(2H, s), 5.34(1H, s), 5.40(1H, d, J=14.8Hz), 6.26(1H, m).
58		油状物	( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.44(9H, s), 2.73(1H, dd, J=5.4, 15.6Hz), 2.98(1H, dd, J=8.15.8Hz), 4.31(2H, d, J=6Hz), 4.48(2H, m), 4.63(1H, dd, J=10.5.2Hz), 5.22(2H, s), 5.51(1H, s), 6.23(1H, m), 6.56(1H, d, J=2.4Hz), 6.9-7.6(12H, m), 8.2(2H, m).
59		油状物	( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.46(9H, s), 2.68(1H, dd, J=6.4, 15.8Hz), 2.92(1H, dd, J=7.2, 16Hz), 3.68(3H, s), 4.0-4.2(2H, m), 4.3-4.6(3H, m), 4.77(1H, d, J=14.6Hz), 5.09(1H, s), 5.77(1H, d, J=14.8Hz), 6.39(1H, s), 6.6-7.5(15H, m).



実施例番号	R	状態	NMR (溶媒)
60		塩酸塩 非結晶性 固体	(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.8-2.1(2H, m), 2.5-3.0(4H, m), 3.65(1H, m), 3.88(2H, brs), 4.1-4.5(4H, m), 5.66(1H, s), 6.52(1H, d, J=24Hz), 6.8-7.6(15H, m).
61		塩酸塩 非結晶性 固体	(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 0.8-1.9(11H, m), 2.6-3.0(2H, m), 3.4(1H, m), 3.98(2H, brs), 4.05-4.5(4H, m), 5.73(1H, s), 6.54(1H, d, J=1.4Hz), 6.8-7.7(10H, m).
62		塩酸塩 非結晶性 固体	(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 2.732(1H, dd, J=7.4, 15.0Hz), 2.840(1H, dd, J=6.6, 15.0Hz), 3.01-3.09(2H, m), 4.077(2H, s), 4.12-4.23(1H, m), 4.38-4.45(3H, m), 4.61-4.80(1H, m), 5.319(1H, s), 6.379(1H, d, J=2.0Hz), 7.05-7.43(15H, m).
63		塩酸塩 非結晶性 固体	(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.88(2H, m), 2.72(1H, dd, J=6, 16Hz), 2.93(1H, dd, J=7.4, 15.8Hz), 3.85(2H, s), 4.3-4.6(3H, m), 4.78(1H, d, J=14.6Hz), 5.31(1H, s), 5.43(1H, d, J=14.6Hz), 6.58(1H, m), 6.51(1H, d, J=2.2Hz), 6.9-7.5(13H, m).
64		塩酸塩 mp 196-200℃	(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.74(2H, m), 2.72(1H, dd, J=6, 14Hz), 2.93(1H, dd, J=7.4, 14Hz), 3.85(2H, brs), 4.3-4.6(3H, m), 4.77(1H, d, J=14.4Hz), 5.36(1H, s), 5.43(1H, d, J=14.6Hz), 6.49(1H, m), 6.52(1H, d, J=2Hz), 6.9-7.5(19H, m).
65		塩酸塩 非結晶性 固体	(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 2.17(2H, m), 2.73(1H, dd, J=5.8, 16Hz), 2.95(1H, dd, J=7.2, 15.8Hz), 3.74(3H, s), 3.84(2H, brs), 4.3-4.6(3H, m), 4.86(1H, d, J=14.6Hz), 5.13(1H, d, J=14.8Hz), 5.46(1H, s), 6.47(1H, m), 6.52(1H, d, J=2.2Hz), 6.75-7.4(14H, m).
66		塩酸塩 非結晶性 固体	(CDCl <sub>3</sub> ) δ : 0.8-1.0(6H, m), 1.2-1.7(5H, m), 1.89(2H, m), 2.72(1H, dd, J=6, 16Hz), 2.89(1H, dd, J=7.2, 15.8Hz), 3.43(1H, dd, J=6, 16Hz), 3.89(2H, s), 4.3-4.6(4H, m), 5.81(1H, s), 6.39(1H, m), 6.60(1H, d, J=2.4Hz), 6.9-7.5(10H, m).



実施例	R	状態	NMR (溶媒)
67	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4-$	塩酸塩 非結晶性 固体	( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.90(3H, t, J=7Hz), 1.2-2.0(8H, m), 2.70(1H, dd, J=7, 16.2Hz), 2.89(1H, dd, J=7.2, 16Hz), 3.6(1H, m), 3.89(2H, m), 4.2-4.6(4H, m), 5.75(1H, s), 6.43(1H, m), 6.60(1H, d, J=2.4Hz), 6.9-7.5(10H, m).
68		塩酸塩 非結晶性 固体	( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.91(2H, brs), 2.73(1H, dd, J=6.16Hz), 2.97(1H, dd, J=7.4, 15.8Hz), 3.72(2H, s), 4.3-4.65(3H, m), 4.98(1H, d, J=14.8Hz), 5.37(1H, s), 5.63(1H, d, J=14.8Hz), 6.37(1H, m), 6.47(1H, s), 6.7-7.9(17H, m).
69		塩酸塩 非結晶性 固体	( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.6-3.1(4H, m), 3.7-4.0(3H, m), 4.2-4.7(4H, m), 5.33(1H, s), 6.46(1H, s), 6.8-7.7(19H, m).
70		塩酸塩 mp 243-245°C	( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.6-3.0(2H, m), 3.87(2H, brs), 4.3-4.6(3H, m), 5.07(1H, d, J=14.6Hz), 5.27(1H, d, J=14.8Hz), 5.43(1H, s), 6.37(1H, d, J=2.2Hz), 6.6-7.6(19H, m).
71		塩酸塩 非結晶性 固体	( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.67(1H, dd, J=6.2, 16Hz), 2.89(1H, dd, J=7.2, 16Hz), 3.84(2H, s), 4.3-4.6(3H, m), 4.67(1H, d, J=14.6Hz), 5.07(1H, s), 5.83(1H, d, J=14.6Hz), 6.38(1H, m), 6.6-7.5(16H, m), 8.6(1H, m).
72		塩酸塩 非結晶性 固体	( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.72(1H, dd, J=6.15.8Hz), 2.93(1H, dd, J=7.2, 16Hz), 3.83(2H, s), 4.3-4.6(3H, m), 4.72(1H, d, J=14.2Hz), 5.03(2H, s), 5.35(1H, s), 5.43(1H, d, J=14.4Hz), 6.37(1H, m), 6.50(1H, d, J=2.2Hz), 6.8-7.5(19H, m).
73		塩酸塩 非結晶性 固体	( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.76(1H, dd, J=5.8, 15.8Hz), 2.95(1H, dd, J=7.4, 16Hz), 4.40(2H, brs), 4.4-4.7(3H, m), 5.25(2H, s), 5.53(1H, s), 6.23(1H, m), 6.58(1H, d, J=2.2Hz), 6.9-7.6(12H, m), 8.1(2H, m).
74		塩酸塩 非結晶性 固体	( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.70(1H, dd, J=5.6, 16Hz), 2.96(1H, dd, J=7.2, 16Hz), 3.72(3H, s), 4.1-4.25(2H, m), 4.3-4.6(3H, m), 4.80(1H, d, J=14.8Hz), 5.06(1H, s), 5.79(1H, d, J=15Hz), 6.36(1H, brs), 6.6-7.5(15H, m).

## 【 0 1 1 4 】 実施例 7 5

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) N-メチル-N-メチルオキシ-2-アミノ-5-クロロベンズアミド (4.3 g) と N-tert-ブトキシカルボニル-2-プロモベンジルアミン (3.82 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を -78°C に冷却し、それに n-ブチルリチウムのヘキサン溶液

40 (1.6 mol/l) (4.2 ml) を徐々に滴下した。滴下終了後、水 (100 ml) と酢酸エチルエステル (100 ml) を加えた。有機層を水洗後、無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、溶媒を留去した。残った油状化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、黄色固体を n-ヘキサニイソプロピルエーテルより再結晶化させ、それを濾取することにより淡黄色結晶の 2-アミノ-2'-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-クロロベンゾフェノン (1.3 g) を得た。

(2) 2-アミノ-2'-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-クロロベンゾフェノン (0.5 g) の

115

メタノール (5ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (79mg) を加え、室温で3時間攪拌した。酢酸エチルエステル (100ml) を加え、水洗後、無水MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、目的とする無色油状化合物2-アミノ-5-クロロ- $\alpha$ -(2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) ベンジルアルコール (0.5g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.40(9H, s), 3.95-4.10(2H, br), 4.30(1H, dd, J=6.6, 15.0Hz), 4.41(1H, dd, J=5.8, 15.0Hz), 5.00-5.10(1H, br), 6.10(1H, s), 6.62(1H, d, J=8.4Hz), 6.95(1H, d, J=2.2Hz), 7.07(1H, dd, J=2.6, 8.4Hz), 7.26-7.38(5H, m)

【0115】 (3) 2-アミノ-5-クロロ- $\alpha$ -(2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) ベンジルアルコール (0.5g) のメタノール (5ml) 溶液に、トリメチルアセトアルデヒド (132mg) と酢酸 (92mg) を加え、室温で10分間攪拌した。それにシアノ水素化ホウ素ナトリウム (97mg) を加え、室温で1時間攪拌した。酢酸エチルエステル (50ml) を加え、水洗後、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、目的とする無色油状化合物5-クロロ- $\alpha$ -(2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2-ネオペンチルアミノベンジルアルコール (0.61g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.85(9H, s), 1.40(9H, s), 1.59-1.70(1H, br), 2.79(2H, s), 4.29(1H, dd, J=6.0, 14.8Hz), 4.45(1H, dd, J=6.2, 14.8Hz), 4.98-5.09(1H, br), 6.05(1H, s), 6.59(1H, d, J=8.8Hz), 6.97-7.39(6H, m)

(4) 5-クロロ- $\alpha$ -(2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2-ネオペンチルアミノベンジルアルコール (0.61g) の酢酸エチルエステル (6ml) に水 (3ml) と1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5ml) を加え、塩化フマル酸モノエチルエステル (236mg) を加え、氷冷下1時間攪拌した。酢酸エチルエステル (30ml) を加え、有機層を水洗後、無水MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をエタノール (10ml) に溶解し、炭酸カリウム (360mg) を加え、室温で終夜攪拌した。不溶物を濾去し、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、ヘキサンより再結晶し、融点153-156℃の無色結晶3,5-トランス-5-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (0.75g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.93(9H, s), 1.24(3H, t, J=7.2Hz), 1.40(9H, s), 2.78(1H, dd, J=6.2, 16.4Hz), 3.04(1H, dd, J=7.4, 16.4Hz), 3.40(1H, d, J=13.8Hz), 4.01-4.21(4

116

H, m), 4.43-4.60(3H, m), 6.14(1H, s), 6.57(1H, s), 7.34-7.57(6H, m)

【0116】 (5) (4) で得た化合物 (0.75g) のエタノール (8ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5ml) を加え、60℃で1時間攪拌した。中和した後酢酸エチルエステル (50ml) を加え、有機層を水洗後、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去し、残渣をエチルエーテル-n-ヘキサンより再結晶し、融点149-152℃の無色結晶 (0.23g) を得た。

(6) (5) で得た化合物 (0.1g) と2-フルオロベンジルアミン (26mg) のジメチルホルムアミド (1ml) 溶液に、シアノリン酸ジエチル (37mg) とトリエチルアミン (28mg) を加え、室温で30分間攪拌した。酢酸エチルエステル (50ml) を加え、水洗後、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色の非結晶性固体 (0.12g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.92(9H, s), 1.40(9H, s), 2.69(1H, dd, J=6.2, 14.6Hz), 2.87(1H, dd, J=6.6, 14.6Hz), 3.39(1H, d, J=14.0Hz), 3.90-4.15(2H, m), 4.37-4.65(5H, m), 6.11(1H, s), 6.28(1H, br), 6.54(1H, s), 6.98-7.50(10H, m)

#### 【0117】実施例76

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(2-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩

実施例75で得た化合物 (0.12g) を4規定の塩化水素の酢酸エチルエステル溶液 (2ml) に溶かし、室温で30分間放置した。溶媒を留去することにより無色非結晶性固体 (80mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.93(9H, s), 2.81(2H, d, J=6.2Hz), 3.60(1H, d, J=14.4Hz), 3.97(1H, d, J=13.6Hz), 4.13(1H, d, J=13.6Hz), 4.41(2H, s), 4.52(1H, t, J=6.2Hz), 6.15(1H, s), 6.47(1H, s), 6.99-7.68(10H, m)

#### 実施例77

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例75の(2)で得た2-アミノ-5-クロロ- $\alpha$ -(2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) ベンジルアルコールを用い、実施例4と同様の操作により、無色油状化合物を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.30(9H, s), 2.76(1H, dd, J=5.2, 14.8Hz), 2.95(1H, dd, J=7.0, 15.0Hz), 3.55(2H, m), 4.3-4.65(3H, m), 4.92(1H, d, J=17.0Hz), 5.53(1H, d, J=16.8Hz), 6.3-6.5(2H, m), 6.9-7.6(19H, m)

## 【 0 1 1 8 】 実施例 7 8

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(2-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン・1 塩酸塩 実施例 7 7 で得た化合物 (0. 1 8 g) を実施例 2 と同様の操作により、無色非結晶性固体 (0. 1 4 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 8-3. 2(2H, m), 3. 9-4. 6(5H, m), 4. 73(1H, d), 5. 37(1H, s), 5. 57(1H, d), 6. 38(1H, d), 6. 47(1H, d), 6. 8-7. 8(19H, m)

## 実施例 7 9

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) N-メチル-N-メチルオキシ-2-アミノ-5-クロロベンズアミド (4. 3 g) と N-tert-ブトキシカルボニル-3-プロモアニリン (3. 7 9 g) のテトラヒドロフラン (3 0 ml) 溶液を -7 8℃ に冷却し、それに n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1. 6 mol/l) (4 2 ml) を徐々に滴下した。滴下終了後、水 (1 0 0 ml) と酢酸エチルエステル (3 0 0 ml) を加えた。有機層を水洗後、無水 Mg SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、黄色油状化合物の 2-アミノ-3'-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-クロロベンゾフェノン (0. 7 g) を得た。

(2) 2-アミノ-3'-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-クロロベンゾフェノン (0. 4 g) のメタノール (5 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (6 6 mg) を加え、室温で 1 時間撹拌した。酢酸エチルエステル (1 0 0 ml) を加え、水洗後、無水 Mg SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、目的とする無色油状化合物 2-アミノ-5-クロロ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) ベンジルアルコール (0. 4 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 50(9H, s), 3. 91-3. 99(2H, br), 5. 74(1H, s), 6. 52(1H, br), 6. 58(1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 00-7. 40(6H, m)

【 0 1 1 9 】 (3) 2-アミノ-5-クロロ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) ベンジルアルコール (0. 4 g) のメタノール (4 ml) 溶液に、トリメチルアセトアルデヒド (1 0 9 mg) と酢酸 (7 6 mg) を加え、室温で 1 0 分間撹拌した。それにシアノ水素化ホウ素ナトリウム (7 9 mg) を加え、室温で 1 時間撹拌した。酢酸エチルエステル (5 0 ml) を加え、水洗後、無水 Mg SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去した。残留物

をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、目的とする無色非結晶性固体の 5-クロロ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)-2-ネオペンチルアミノベンジルアルコール (0. 4 8 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0. 84(9H, s), 1. 50(9H, s), 2. 7 4(2H, s), 4. 11(1H, br), 5. 74(1H, s), 6. 47(1H, br), 6. 55 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 04-7. 36(6H, m)

(4) 5-クロロ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)-2-ネオペンチルアミノベンジル 10 アルコール (0. 4 8 g) の酢酸エチルエステル (5 ml) に水 (2 ml) と 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1. 5 ml) を加え、塩化フマル酸モノエチルエステル (1 9 5 mg) を加え、氷冷下 1 0 分間撹拌した。酢酸エチルエステル (1 0 0 ml) を加え、有機層を水洗後、無水 Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をエタノール (1 0 ml) に溶解し、炭酸カリウム (2 0 0 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。不溶物を濾去し、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、非結晶性固体の 3, 5-トランス-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 20 エチルエステル (0. 5 5 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0. 92(9H, s), 1. 24(3H, t, J=7. 0 Hz), 1. 52(9H, s), 2. 76(1H, dd, J=5. 6, 16. 6 Hz), 3. 05(1 H, dd, J=7. 8, 16. 6 Hz), 3. 36(1H, d, J=14. 0 Hz), 4. 12(2H, d, J=1. 0, 7. 0 Hz), 4. 38(1H, dd, J=5. 6, 7. 8 Hz), 4. 50(1H, d, J=14. 0 Hz), 5. 97(1H, s), 6. 55(1H, s), 6. 65(1H, d, J= 30 1. 8 Hz), 6. 14-7. 60(6H, m)

【 0 1 2 0 】 (5) (4) で得た化合物 (0. 5 5 g) のエタノール (5 ml) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1. 2 ml) を加え、6 0℃ で 1 時間撹拌した。中和後酢酸エチルエステル (5 0 ml) を加え、有機層を水洗後、無水 Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色の非結晶性固体 (0. 5 3 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0. 92(9H, s), 1. 52(9H, s), 2. 8 6(1H, dd, J=6. 2, 16. 4 Hz), 3. 04(1H, dd, J=7. 2, 16. 4 Hz), 3. 36(1H, d, J=14. 0 Hz), 4. 35(1H, dd, J=6. 2, 7. 2 Hz), 4. 50(1 H, d, J=14. 0 Hz), 5. 99(1H, s), 6. 65(1H, d, J=1. 8 Hz), 6. 7 5-6. 80(1H, br), 6. 93(1H, d, J=7. 8 Hz), 7. 27-7. 60(5H, m)

(6) (5) で得た化合物 (0. 1 g) と 2-フルオロベンジルアミン (2 7 mg) のジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に、シアノリン酸ジエチル (3 5 mg) とトリエチルアミン (2 9 mg) を加え、室温で 3 0 分間撹拌した。酢酸エチルエステル (5 0 ml) を加え、水洗後、無水 Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色の 50 非結晶性固体の 3, 5-トランス-N-(2-フルオロ



ベンジル) - 5 - (3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル) - 7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.12 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.91 (9H, s), 1.51 (9H, s), 2.70 (1H, dd, J=6.4, 14.6 Hz), 2.86 (1H, dd, J=6.8, 14.6 Hz), 3.35 (1H, d, J=14.0 Hz), 4.37-4.55 (4H, m), 5.96 (1H, s), 6.31-6.39 (1H, br), 6.53-6.57 (1H, br), 6.63 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.88-7.61 (10H, m)

#### 【0121】実施例 80

3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) - 5 - (3-アミノフェニル) - 7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1 塩酸塩 実施例 79 で得た化合物 (0.12 g) を 4 規定塩化水素の酢酸エチルエステル溶液 (2ml) に溶かし、室温で 30 分間放置した。溶媒を留去することにより無色非結晶性固体 (0.09 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.94 (9H, s), 2.74 (1H, d, J=4.6, 15 Hz), 2.85 (1H, dd, J=4.2, 15.4 Hz), 3.58 (1H, d, J=14.2 Hz), 4.41-4.94 (3H, m), 6.07 (1H, s), 6.46 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.05-7.68 (10H, m)

#### 【0122】実施例 81

3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) - 5 - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) N-メチル-N-メチルオキシ-2-アミノ-5-クロロベンズアミド (3.21 g) と N-tert-ブトキシカルボニル-4-プロモベンジルアミン (2.86 g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液を -78℃ に冷却し、それに n-ブチルリチウムのヘキサン溶液

(1.6mol/l) (31ml) を徐々に滴下した。滴下終了後、水 (100ml) と酢酸エチルエステル (100ml) を加えた。有機層を水洗後、無水 Mg SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、結晶化させ、それを濾取することにより淡黄色結晶の 2-アミノ-4'-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-クロロベンゾフェノン (0.9 g) を得た。

(2) 2-アミノ-4'-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-クロロベンゾフェノン (0.9 g) のメタノール (10ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.28 g) を加え、室温で 30 分間撹拌した。酢酸エチルエステル (100ml) を加え、水洗後、無水 Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、目的とする無色油状化合物 2-アミノ-5-クロロ-α- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) ベンジル

アルコール (0.85 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.46 (9H, s), 2.6-2.8 (1H, br), 3.80-4.00 (1H, br), 4.31 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.80-4.95 (1H, br), 5.78 (1H, s), 6.59 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.05-7.37 (6H, m)

【0123】 (3) 2-アミノ-5-クロロ-α- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) ベンジルアルコール (0.83 g) のメタノール (8ml) 溶液に、トリメチルアセトアルデヒド (220mg) と酢酸 (170mg) を加え、室温で 10 分間撹拌した。それにシアノ水素化ホウ素ナトリウム (160mg) を加え、室温で終夜撹拌した。酢酸エチルエステル (100ml) を加え、水洗後、無水 Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、目的とする無色油状化合物 5-クロロ-α- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 2-ネオペンチルアミノベンジルアルコール (0.99 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.83 (9H, s), 1.45 (9H, s), 2.74 (2H, s), 4.29 (2H, d, J=6.2 Hz), 4.75-4.85 (1H, br), 5.77 (1H, s), 6.56 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.05-7.39 (6H, m)

(4) 5-クロロ-α- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 2-ネオペンチルアミノベンジルアルコール (0.99 g) の酢酸エチルエステル (10ml) に水 (3ml) と 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.5ml) を加え、塩化フマル酸モノエチルエステル (370mg) を加え、氷冷下 30 分間撹拌した。酢酸エチルエステル (30ml) を加え、有機層を水洗後、無水 Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をエタノール (20ml) に溶解し、炭酸カリウム (700mg) を加え、室温で終夜撹拌した。不溶物を濾去し、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状化合物の 3, 5-トランス-5 - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 エチルエステル (1.08 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.92 (9H, s), 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.48 (9H, s), 2.76 (1H, dd, J=6.2, 16.4 Hz), 3.03 (1H, dd, J=7.4, 16.4 Hz), 3.36 (1H, d, J=14.2 Hz), 4.12 (2H, dq, J=1.6, 7.2 Hz), 4.36-4.43 (3H, m), 4.50 (1H, d, J=14.2 Hz), 4.85-4.95 (1H, br), 6.00 (1H, s), 6.60 (1H, s), 7.20-7.38 (6H, m)

【0124】 (5) (4) で得た化合物 (1.08 g) のエタノール (10ml) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、60℃ で 2 時間撹拌した。酢酸エチルエステル (100ml) を加え、水洗後、無水 Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去し、残渣をエチルエーテル-n-ヘキサンより再結晶し、融点 237-238℃ の無色結晶 (0.90 g) を得た。

(6) (5) で得た化合物 (0.2 g) と 2-フルオロベンジルアミン (52 mg) のジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、シアノリン酸ジエチル (74 mg) とトリエチルアミン (57 mg) を加え、室温で 30 分間撹拌した。酢酸エチルエステル (50 ml) を加え、水洗後、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、残渣をヘキサンより再結晶し、融点  $183-185^\circ\text{C}$  の無色結晶 (0.25 g) を得た。

#### 【0125】実施例 82

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1 塩酸塩

実施例 81 で得た化合物 (0.15 g) を 4 規定塩化水素の酢酸エチルエステル (3 ml) に溶かし、室温で 30 分間放置した。溶媒を留去することにより無色非結晶性固体 (135 mg) を得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93(9H, s), 2.77(2H, d, J=6.6 Hz), 3.56(1H, d, J=14.0 Hz), 4.19(2H, s), 4.41-4.48(4H, m), 6.04(1H, s), 6.45(1H, d, J=2.2 Hz), 7.02-7.63(10H, m)

#### 【0126】実施例 83

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-(2-アミノエチル)フェニル]-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1 塩酸塩

(1) 実施例 41 で得た 3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-7-クロロ-5-(3-ホルミルフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.5 g) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、(カルボエトキシメチレン) トリフェニルホスホラン (0.35 g) を加え、室温で 3 時間撹拌した。酢酸エチルエステル (50 ml) を加え、水洗し、有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状化合物 (0.53 g) を得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93(9H, s), 1.32(3H, t, J=7.0 Hz), 2.70(1H, dd, J=5.8, 14.2 Hz), 2.90(1H, dd, J=7.0, 14.2 Hz), 3.36(1H, d, J=13.8 Hz), 4.26(2H, q, J=7.0 Hz), 4.38-4.52(4H, m), 6.00(1H, s), 6.25-6.40(1H, br), 6.46(1H, d, J=16.2 Hz), 6.55(1H, d, J=2.2 Hz), 6.97-7.73(11H, m)

(2) (1) で得た化合物 (0.53 g) の酢酸エチルエステル (10 ml) 溶液に、10% パラジウム-炭素触媒を用い、常温常圧で接触還元反応を行った。触媒を除き、濾液の溶媒を留去することにより、無色非結晶性

固体 (0.48 g) を得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92(9H, s), 1.21(3H, t, J=7.2 Hz), 2.59-2.74(3H, m), 2.84-3.01(3H, m), 3.35(1H, d, J=14.0 Hz), 4.11(2H, q, J=7.2 Hz), 4.38-4.55(4H, m), 5.97(1H, s), 6.25-6.35(1H, br), 6.58(1H, d, J=1.8 Hz), 6.98-7.33(10H, m)

(3) (2) で得た化合物 (0.48 g) のエタノール (5 ml) 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.8 ml) を加え、 $60^\circ\text{C}$  で 3 時間加熱撹拌した。中和後、酢酸エチルエステル (100 ml) で抽出し、抽出液を水洗後、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。溶媒を留去することにより無色非結晶性固体 (0.39 g) を得た。

【0127】(4) (3) で得た化合物 (0.2 g) のジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、トリエチルアミン (40 mg) とアジ化ジフェニルホスホリル (104 mg) を加え、室温で 30 分撹拌した後、水 (50 ml) を加えた。酢酸エチルエステル (50 ml) で抽出し、抽出液を水洗後、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。溶媒を除き、残留物をトルエン (2 ml) に溶かし、1 時間加熱還流した。その溶液に 9-フルオレニルメタノール (135 mg) を加え、更に終夜加熱還流した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色非結晶性固体 (0.12 g) を得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91(9H, s), 2.67(1H, dd, J=5.2, 14.6 Hz), 2.82-2.92(3H, m), 3.35(1H, d, J=14.2 Hz), 3.40-3.55(2H, m), 4.20(1H, t, J=7.0 Hz), 4.37-4.54(6H, m), 4.75-4.85(1H, br), 5.97(1H, s), 6.20-6.30(1H, br), 6.59(1H, d, J=1.8 Hz), 7.04-7.78(18H, m)

(5) (4) で得た化合物 (0.12 g) のジメチルホルムアミド (1.5 ml) 溶液に、ピペリジン (0.1 ml) を加え、30 分間室温で撹拌した。酢酸エチルエステル (50 ml) を加え、水洗後、有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製して得られた油状化合物を、4 規定の塩化水素の酢酸エチルエステル (1 ml) に溶かし、溶媒を留去することにより、無色非結晶性固体 (53 mg) を得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94(9H, s), 2.78(2H, d, J=7.2 Hz), 2.95-3.02(2H, m), 3.15-3.24(2H, m), 3.57(1H, d, J=14.2 Hz), 4.41-4.48(4H, m), 6.02(1H, s), 6.52(1H, d, J=2.2 Hz), 7.01-7.63(6H, m)

#### 【0128】実施例 84

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェニル]-1-(4-ピフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) N-メチル-N-メチルオキシ-2-アミノ-5-クロロベンズアミド (6.4 g) と N-tert-ブトキシカルボニル-3-プロモフェネチルアミン (6.0

g) のテトラヒドロフラン (70ml) 溶液を -78℃ に冷却し、それに n-ブチルリチウムのヘキサン溶液

(1.6mol/l) (67ml) を徐々に滴下した。滴下終了後、水 (300ml) と酢酸エチルエステル (300ml) を加えた。有機層を水洗後、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を留去した。残った油状化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、残渣をヘキサンより再結晶することにより、淡黄色結晶の 2-アミノ-4'-

(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-5-クロロベンゾフェノン (3.97g) を得た。  
(2) 2-アミノ-4'-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-5-クロロベンゾフェノン (2.0g) のメタノール (40ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.5g) を加え、室温で30分間撹拌した。酢酸エチルエステル (100ml) を加え、水洗後、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、目的とする無色油状化合物 2-アミノ-5-クロロ-α-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェニル]ベンジルアルコール (2.2g) を得た。

(3) 2-アミノ-5-クロロ-α-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェニル]ベンジルアルコール (1.0g) のメタノール (20ml) 溶液に、4-ビフェニルカルボキシアルデヒド (0.53g) と酢酸 (200mg) を加え、室温で10分間撹拌した。それにシアノ水素化ホウ素ナトリウム (180mg) を加え、室温で30分間撹拌した。酢酸エチルエステル (50ml) を加え、水洗後、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、目的とする無色油状化合物 2-

(4-ビフェニルメチルアミノ)-5-クロロ-α-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェニル]ベンジルアルコール (1.2g) を得た。

【0129】(4) 2-(4-ビフェニルメチルアミノ)-5-クロロ-α-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェニル]ベンジルアルコール (1.2g) の酢酸エチルエステル (20ml) に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (8ml) を加え、塩化フマル酸モノエチルエステル (400mg) を加え、氷冷下1時間撹拌した。酢酸エチルエステル (30ml) を加え、有機層を水洗後、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をエタノール (25ml) に溶解し、炭酸カリウム (800mg) を加え、室温で終夜撹拌した。不溶物を濾去し、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、残渣をヘキサンより再結晶し、融点178-180℃の無色結晶 3,5-トランス-1-(4-ビフェニルメチル)-5-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェニル]-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 エ

チルエステル (0.6g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.26(3H, t, J=7.2Hz), 1.43(9H, s), 2.8(3H, m), 3.13(1H, dd, J=8.2, 16.2Hz), 3.35(2H, m), 4.15(2H, q, J=7.3, 12Hz), 4.5(1H, dd, J=5.4, 10Hz), 4.92(1H, d, J=14.8Hz), 5.40(1H, s), 5.48(1H, d, J=14.6Hz), 6.55(1H, d, J=1.4Hz), 7.0-7.6(15H, m)

(5) (4) で得た化合物 (0.6g) のエタノール

(10ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (4ml) を加え、60℃で2時間撹拌した。中和後酢酸エチルエステル (50ml) を加え、有機層を水洗後、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、融点224-225℃の無色結晶 (0.34g) を得た。

(6) (5) で得た化合物 (0.33g) と2-フルオロベンジルアミン (80mg) のジメチルホルムアミド (8ml) 溶液に、シアノリン酸ジエチル (110mg) とトリエチルアミン (100mg) を加え、室温で30分間撹拌した。酢酸エチルエステル (50ml) を加え、水洗後、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状化合物 (0.2g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.43(9H, s), 2.1-3.0(4H, m), 3.35(2H, m), 4.3-4.7(3H, m), 4.83(1H, d, J=14.8Hz), 5.36(1H, s), 5.49(1H, d, J=14.8Hz), 6.40(1H, m), 6.50(1H, d, J=1.8Hz), 6.9-7.6(19H, m)

#### 【0130】実施例 8 5

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[4-(2-アミノエチル)フェニル]-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩

実施例 8 4 で得た化合物 (0.2g) を4規定塩化水素の酢酸エチルエステル溶液 (2ml) に溶かし、30分間放置した後、溶媒を留去し、無色非結晶性固体 (0.14g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.10(2H, m), 2.6-3.1(6H, m), 4.3-4.6(3H, m), 4.83(1H, d, J=15.0Hz), 5.36(1H, s), 5.48(1H, d, J=14.8Hz), 6.46(1H, m), 6.53(1H, d, J=2Hz), 6.9-7.6(19H, m)

#### 実施例 8 6

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例 8 1 の (2) で得た 2-アミノ-5-クロロ-α-[4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル]ベンジルアルコールを用い、実施例 4 と同様の操作により、融点194-195℃の無色結晶を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.47(9H, s), 2.73(1H, dd, J=6.

2, 17Hz), 2.93(1H, dd, J=7.0, 16.8Hz), 4.31(2H, d, J=5.4 Hz), 4.35-4.65(3H, m), 4.65(1H, d, J=14.4Hz), 5.36(1H, s), 5.51(1H, d, J=14.6Hz), 6.23(1H, m), 6.50(1H, d, J=1.8Hz), 6.9-7.6(19H, m)

#### 【0131】実施例 87

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩

実施例 86 で得た化合物 (0.2 g) を 4 規定塩化水素の酢酸エチルエステル (3 ml) に溶かし、3 時間室温で放置後、溶媒を留去し、無色非結晶性固体 (0.16 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.73(1H, dd, J=6.0, 16.0Hz), 2.94(1H, dd, J=7.0, 16.0Hz), 3.87(2H, s), 4.3-4.65(3H, m), 4.85(1H, d, J=14.8Hz), 5.38(1H, s), 5.50(1H, d, J=14.6Hz), 6.33(1H, m), 6.53(1H, d, J=2Hz), 6.9-7.6(19H, m)

#### 実施例 88

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルチオフエン-5-イル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (A), 3, 5-シス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルチオフエン-5-イル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (B)

(1) N-メチル-N-メチルオキシ-2-アミノ-5-クロロベンズアミド (4.96 g) と 2-ブromo-5-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルチオフエン (5.45 g) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液を

-78℃に冷却し、それにn-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 mol/l) (47 ml) を徐々に滴下した。滴下終了後、水 (200 ml) と酢酸エチルエステル (200 ml) を加えた。有機層を水洗後、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を留去した。残った油状化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、黄色油状化合物の2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルチオフエン-5-イル)カルボニル-4-クロロアニリン (0.5 g) を得た。この化合物 (0.15 g) のメタノール (8 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (60 mg) を加え、室温で30分間撹拌した。酢酸エチルエステル (100 ml) を加え、水洗後、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を留去した。残留物のメタノール (5 ml) 溶液に、4-ビフェニルカルボキシアリデヒド (100 mg) と酢酸 (40 mg) を加え、室温で10分間撹拌し

た。それにシアノ水素化ホウ素ナトリウム (40 mg) を加え、60℃で30分間加熱撹拌した。酢酸エチルエステル (50 ml) を加え、水洗後、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を留去し、残留物0.2 g を得た。

【0132】この化合物を酢酸エチルエステル (8 ml) に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、塩化フマル酸モノエチルエステル (40 mg) を加え、氷冷下20分間撹拌した。酢酸エチルエステル (30 ml) を加え、有機層を水洗後、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒

10 を留去し、残留物をエタノール (6 ml) に溶解し、炭酸カリウム (100 mg) を加え、60℃で30分間加熱撹拌した。不溶物を濾去し、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状化合物 (0.4 g) を得た。この化合物 (0.2 g) をエタノール (10 ml) に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、60℃で1時間撹拌した。中和後酢酸エチルエステル (50 ml) を加え、有機層を水洗後、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、それに2-フルオロベンジルアミン (40 mg)、シアノリン酸ジエチル (80 mg) とトリエチルアミン (60 mg) を加え、室温で30分間撹拌した。酢酸エチルエステル (50 ml) を加え、水洗後、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより、無色油状化合物の3, 5-シス体 (20 mg) と3, 5-トランス体 (50 mg) を得た。

3, 5-シス体 (B)

30 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.44(9H, s), 2.78(1H, dd), 3.0(1H, dd), 4.05(1H, d), 4.35(2H, d), 4.48(2H, d), 4.77(1H, dd), 4.86(1H, m), 5.03(1H, d), 6.01(1H, s), 6.40(1H, t), 6.52(1H, m), 6.73(1H, d), 6.9-7.6(16H, m)

3, 5-トランス体 (A)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.45(9H, s), 2.70(1H, dd), 2.93(1H, dd), 4.3-4.6(5H, m), 4.95(1H, d), 5.36(1H, d), 5.64(1H, s), 6.35(1H, t), 6.57(1H, d), 6.8-7.6(17H, m)

#### 【0133】実施例 89

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(2-アミノメチルチオフエン-5-イル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩

実施例 88 で得た3, 5-トランス体 (A) (50 mg) を4規定塩化水素の酢酸エチルエステル溶液に溶かし、室温で30分間放置後、溶媒を留去し、無色非結晶性固体 (30 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.72(1H, dd), 2.93(1H, dd), 4.00(2H, s), 4.3-4.65(3H, m), 4.93(1H, d), 5.4(1H, d), 5.63(1H, s), 6.27(1H, t), 6.57(1H, d), 6.75-7.7(17H, m)

50 m)

## 実施例 90

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルチオフエン-5-イル)-7-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例 88 と同様の操作により、無色油状化合物を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.46(9H, s), 2.68(1H, dd, J=6.2, 16.0Hz), 2.88(1H, dd, J=7.2, 15.8Hz), 3.77(3H, s), 4.3-4.6(5H, m), 4.73(1H, d, J=14.6Hz), 4.9(1H, m), 5.33(1H, d, J=14.6Hz), 5.55(1H, s), 6.33(1H, m), 6.55(1H, d, J=3.8Hz), 6.7-7.5(12H, m)

## 【0134】実施例 91

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(2-アミノメチルチオフエン-5-イル)-7-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩

実施例 90 で得た化合物 (0.1 g) を 4 規定塩化水素の酢酸エチルエステル溶液 (1 ml) に溶かし、30 分間放置後、溶媒を留去し、無色非結晶性固体 (70 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.1-3.0(2H, m), 3.71(3H, s), 4.0-4.6(5H, m), 4.8(1H, d, J=15Hz), 5.11(1H, d, J=14.8Hz), 5.62(1H, s), 6.55(1H, br), 6.7-7.5(12H, m)

## 【0135】実施例 92

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (A), 3, 5-シス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (B)

(1) 3-プロモベンゾニトリル (18 g) のトルエン (200 ml) 溶液に、メチルマグネシウムブロミド (3 mol/l のエチルエーテル溶液) (120 ml) を加え、エチルエーテルを常圧で留去した後、6 時間加熱還流した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルエステル (200 ml) で抽出した。抽出液を 1 規定塩酸 (150 ml) で洗った後、水層を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (200 ml) で塩基性にした後、酢酸エチルエステル (200 ml) で抽出した。抽出液を無水 Mg SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去後、残留物をエチルエーテル (100 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml) を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル (15

g) を加え、室温で 5 時間攪拌した。エチルエーテル (100 ml) を追加し、有機層を水洗後、無水 Mg SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状化合物である 1-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]-3-プロモベンゼン (7.0 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.37(9H, s, br), 1.59(6H, s), 4.95(1H, s, br), 7.15-7.38(3H, m), 7.50-7.55(1H, m)

【0136】(2) N-メチル-N-メチルオキシ-2-アミノ-5-クロロベンズアミド (3.21 g) と (1) で得た化合物 (3.14 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を -78℃ に冷却し、それに n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 mol/l) (32 ml) を徐々に滴下した。滴下終了後、水 (100 ml) と酢酸エチルエステル (100 ml) を加えた。有機層を水洗後、無水 Mg SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去した。残った油状化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、淡黄色油状化合物の 2-アミノ-3'-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル-5-クロロベンゾフェノン (1.5 g) を得た。

(3) 2-アミノ-3'-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル-5-クロロベンゾフェノン (1.2 g) のメタノール (20 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.3 g) を加え、室温で 30 分間攪拌した。酢酸エチルエステル (100 ml) を加え、水洗後、無水 Mg SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をメタノール (20 ml) に溶解し、4-ビフェニルカルボキシアレヒド (0.73 g) と酢酸 (0.25 g) を加え、室温で 10 分間攪拌した。それにシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.25 g) を加え、60℃ で 40 分間攪拌した。酢酸エチルエステル (50 ml) を加え、水洗後、無水 Mg SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、目的とする無色油状化合物 2-(4-ビフェニルメチルアミノ)-5-クロロ-α-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]ベンジルアルコール (1.5 g) を得た。この化合物 (1.5 g) の酢酸エチルエステル (200 ml) に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、塩化フマル酸モノエチルエステル (600 mg) を加え、氷冷下 1 時間攪拌した。酢酸エチルエステル (30 ml) を加え、有機層を水洗後、無水 Mg SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をエタノール (25 ml) に溶解し、炭酸カリウム (1 g) を加え、60℃ で 2 時間攪拌した。不溶物を濾去し、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状化合物の 3, 5-トランス-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ

ー2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 エチルエステル (0.16 g) 及び3, 5-シス-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル) エチル] フェニル]-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 エチルエステル (0.25 g) 及びそれらの混合物 (1.1 g) を無色油状化合物として得た。

#### 3, 5-トランス体

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.1-1.5 (18H, m), 2.90 (1H, d), 3.28 (1H, dd), 3.63 (1H, d), 4.15 (2H, q), 4.6-4.75 (2H, m), 5.00 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.8-7.7 (16H, m) 3, 5-シス体

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.0-1.5 (18H, m), 2.77 (1H, d), 3.13 (1H, d), 4.13 (2H, q), 3.47 (1H, dd), 4.84 (1H, d), 5.28 (1H, s), 5.53 (1H, d), 6.56 (1H, s), 6.9-7.7 (15H, m)

【0137】 (4) (3) で得た3, 5-トランス体と3, 5-シス体の混合物 (1.1 g) をテトラヒドロフラン (6ml) とメタノール (15ml) の混合溶媒に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (8ml) を加え、60℃で40分間撹拌した。中和後酢酸エチルエステル (50ml) を加え、水洗後、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒で留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色の非結晶性固体 (0.65 g) を得た。この化合物 (0.25 g) と2-フルオロベンジルアミン (60mg) のジメチルホルムアミド (6ml) 溶液に、シアノリン酸ジエチル (75mg) とトリエチルアミン (60mg) を加え、室温で30分間撹拌した。酢酸エチルエステル (50ml) を加え、水洗後、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、2種の無色油状化合物3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル) エチル] フェニル]-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (A) (0.2 g), 3, 5-シス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル) エチル] フェニル]-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (B) (60mg) を得た。

#### 3, 5-トランス体 (A)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.0-1.6 (15H, m), 2.72 (1H, d), 2.94 (1H, dd), 4.5 (3H, m), 4.78 (1H, d), 5.24 (1H, s), 5.54 (1H, d), 6.33 (1H, t), 6.55 (1H, s), 6.8-7.7 (19H, m)

#### 3, 5-シス体 (B)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.34 (9H, brs), 1.58, 1.59 (各3H, s), 2.87 (1H, dd), 3.08 (1H, dd), 3.64 (1H, d), 4.35-4.8 (4H, m), 4.98 (1H, s), 5.91 (1H, s), 6.5 (1H, m), 5.8-7.6 (20H, m)

#### 【0138】実施例93

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-[(1-アミノ-1-メチル) エチル] フェニル]-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩

実施例92で得られた化合物A (0.2 g) の4規定の塩化水素の酢酸エチルエステル (3ml) を30分間室温に放置後、溶媒で留去することにより、無色非結晶性固体 (100mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.36, 1.37 (各3H, s), 2.73 (1H, dd), 3.97 (1H, dd), 4.35-4.6 (3H, m), 4.9 (1H, d), 5.41 (1H, s), 5.46 (1H, d), 6.33 (1H, t), 6.54 (1H, d), 6.9-7.6 (19H, m)

#### 20 実施例94

3, 5-シス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-[(1-アミノ-1-メチル) エチル] フェニル]-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩

実施例92で得られた化合物B (60mg) を実施例93と同様の操作により、無色非結晶性固体 (45mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.51 (6H, s), 2.7-3.2 (4H, m), 3.63 (1H, d), 4.48 (2H, d), 4.62 (1H, d), 4.72 (1H, t), 5.92 (1H, s), 6.65-7.7 (20H, m)

#### 【0139】実施例95

3, 5-トランス-N-(4-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例4 (2) で得た、3, 5-トランス-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 (0.2 g) と4-フルオロベンジルアミン (0.05 g) を実施例4 (3) と同様に反応処理し、無色油状物の標記化合物 (0.22 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.433 (9H, s), 2.73 (1H, dd, J=5.6, 15.8Hz), 2.95 (1H, dd, J=7.6, 15.8Hz), 4.0-4.6 (5H, m), 4.73 (1H, m), 4.90 (1H, d, J=14.4Hz), 5.362 (1H, s), 5.45 (1H, d, J=14.8Hz), 6.24 (1H, m), 6.50 (1H, d, J=2Hz), 6.8-7.7 (19H, m)

#### 50 実施例96

3, 5-トランス-N-(4-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩実施例 95 で得た化合物 (0.22 g) を酢酸エチル (3 ml) に溶解し、4 規定塩酸 (酢酸エチル溶液) (2 ml) を加えて 1 時間かきまぜた。反応液を濃縮し、残留物から得られる結晶を、エタノールと酢酸エチルから再結晶して標記化合物 (0.18 g) を得た。

融点 268-270℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.67 (1H, dd, J=6.4, 18Hz), 2.92 (1H, dd, J=8.6, 15.8Hz), 4.04 (2H, s), 4.27 (2H, d, J=5.2Hz), 4.49 (1H, m), 5.18 (1H, d, J=15.8Hz), 5.40 (1H, d, J=15.8Hz), 5.568 (1H, s), 6.40 (1H, d, J=2Hz), 7.0-7.7 (19H, m), 8.32 (2H, m), 8.58 (1H, m)

#### 【0140】実施例 97

N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

(1) N-(9-フルオレニルメチル) オキシカルボニル-D, L-アスパラギン酸 β-メチルエステル (0.5 g) のテトラヒドロフラン (2.5 ml) 溶液を氷冷し、それに N-メチルモルホリン (0.2 g)、クロロギ酸エチル (0.2 g) を加え、0℃で 20 分間撹拌した。その後 2-アミノ-3'-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-クロロベンゾフェノン (0.4 g) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液を加え、室温で終夜撹拌した。水 (100 ml) を加え、酢酸エチルエステルで抽出後、抽出液を水洗し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状化合物 (0.27 g) を得た。この化合物 (0.27 g) とピペリジン (0.15 ml) のジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液を

室温で 10 分間撹拌し、酢酸エチルエステル (50 ml) を加え、水洗し、有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を留去した。残留物をジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、酢酸 (0.15 ml) を加え、60℃で 1 時間撹拌した。酢酸エチルエステル (100 ml) を加え、水洗し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色非結晶性固体 5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステル (90 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.45 (9H, s), 3.19 (1H, dd, J=6.4, 17.0Hz), 3.45 (1H, dd, J=7.6, 17.0Hz), 3.74 (3H, s), 4.16 (1H, dd, J=6.4, 7.6Hz), 4.34 (2H, d, J=6.0Hz), 4.85-

5.00 (1H, br), 7.12 (1H, d, J=8.6Hz), 7.27-7.52 (5H, m), 8.01 (1H, s), 8.7-8.9 (1H, br)

【0141】(2) (1) で得た化合物 (120 mg) のジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に、4-クロロメチルビフェニル (57 mg)、ヨウ化ナトリウム (8 mg)、炭酸カリウム (53 mg) を加え、60℃で 1 時間加熱撹拌した。酢酸エチルエステル (50 ml) を加え、水洗し、有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状化合物 (0.10 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.45 (9H, s),

3.21 (1H, dd, J=6.0, 17.0Hz), 3.59 (1H, dd, J=8.2, 17.0Hz), 3.75 (3H, s), 4.21-4.28 (3H, m), 4.72-4.83 (1H, br), 4.81 (1H, d, J=15.6Hz), 5.62 (1H, d, J=15.6Hz), 6.98-7.51 (16H, m)

(3) (2) で得た化合物 (0.1 g) のメタノール (1 ml) に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.2 ml) を加え、60℃で 1 時間撹拌した。中和後酢酸エチルエステル (50 ml) を加え、水洗後、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色の非結晶性固体 (0.10 g) を得た。この化合物 (0.1 g) と 2-フルオロベンジルアミン (22 mg) のジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に、シアノリン酸ジエチル (29 mg) とトリエチルアミン (24 mg) を加え、室温で 30 分間撹拌した。酢酸エチルエステル (50 ml) を加え、水洗後、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、非結晶性固体 (0.12 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44 (9H, s), 3.12 (1H, dd, J=6.6, 14.8Hz), 3.31 (1H, dd, J=7.0, 14.8Hz), 4.11-4.30 (3H, m), 4.47 (1H, dd, J=5.0, 15.0Hz), 4.63 (1H, dd, J=5.8, 15.0Hz), 4.65-4.75 (1H, br), 4.76 (1H, d, 15.4Hz), 5.62 (1H, d, J=15.4Hz), 6.55-6.65 (1H, br), 6.97-7.44 (20H, m)

#### 【0142】実施例 98

N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド・1 塩酸塩

実施例 97 で得た化合物 (0.12 g) を 4 規定塩化水素の酢酸エチルエステル溶液 (2 ml) に溶かし、30 分間放置した後、溶媒を留去することにより、無色非結晶性固体 (84 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.18-3.32 (2H, m), 4.04 (2H, s), 4.42 (1H, t, J=7.0Hz), 4.47 (2H, s), 4.93 (1H, d, J=15.4Hz), 5.68 (1H, d, J=15.4Hz), 7.03-7.77 (20H, m)

実施例 99

3, 5-トランス-5- (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) -7-クロロ-3- (2-フルオロベンジル) アミノメチル-1-ネオペンチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-2-オン

実施例 35 の (2) で得た 3, 5-トランス-3-アミノメチル-5- (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) -7-クロロ-1-ネオペンチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-2-オン (0.11 g) のメタノール (2 ml) 溶液に酢酸 (27 mg) と 2-フルオロベンズアルデヒド (80 mg) を加え、それにシアノ水素化ホウ素ナトリウム (29 mg) を加え、室温で 30 分間撹拌した。酢酸エチルエステル (50 ml) を加え、水洗後、有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状化合物 (40 mg) を得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.91 (9H, s), 1.45 (9H, s), 2.97 (1H, dd,  $J=6.2, 12.0\text{Hz}$ ), 3.10 (1H, dd,  $J=6.0, 12.0\text{Hz}$ ), 3.32 (1H, d,  $J=14.0\text{Hz}$ ), 3.85 (2H, s), 4.01 (1H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.36 (2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.49 (1H, d,  $J=14.0\text{Hz}$ ), 4.87-4.95 (1H, br), 5.99 (1H, s), 6.57 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 6.96-7.41 (10H, m)

#### 【0143】実施例 100

3, 5-トランス-5- (3-アミノメチルフェニル) -7-クロロ-3- (2-フルオロベンジル) アミノメチル-1-ネオペンチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-2-オン・2 塩酸塩

実施例 99 で得た化合物 (40 mg) を 4 規定塩化水素の酢酸エチルエステル溶液 (1 ml) に溶かし、30 分間放置後、溶媒を留去することにより、無色非結晶性固体 (35 mg) を得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.95 (9H, s), 3.42-3.62 (3H, m), 4.20 (2H, s), 4.28-4.33 (1H, m), 4.37 (2H, s), 4.38-4.49 (1H, m), 6.13 (1H, s), 6.57 (1H, s), 7.23-7.63 (10H, m)

#### 実施例 101

3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) -5- (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) -7-クロロ-1- (4-ヒドロキシベンジル) -2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例 57 で得た化合物 (0.65 g) を酢酸エチルエステル (20 ml) とメタノール (10 ml) の混合溶媒に溶かし、10%パラジウム-炭素 (0.1 g) を触媒として、常温常圧で接触水素還元反応を行った。触媒を濾去し、水洗後、有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥後、溶媒を留去することにより、無色非結晶性固体 (0.48 g) を得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.4 (9H, m), 2.68 (1H, dd), 2.8

8 (1H, dd), 4.0-4.65 (5H, m), 4.81 (1H, s), 4.9-5.1 (2H, m), 5.7-6.5 (4H, m), 6.65-7.6 (14H, m)

#### 【0144】実施例 102

3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) -5- (3-アミノメチルフェニル) -7-クロロ-1- (4-ヒドロキシベンジル) -2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1 塩酸塩

実施例 101 で得た化合物 (0.22 g) を 4 規定塩化水素の酢酸エチルエステル溶液 (5 ml) に溶かし、30 分間放置後、溶媒を留去することにより、無色非結晶性固体 (0.21 g) を得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.8 (2H, m), 3.7-4.1 (4H, m), 4.3-4.65 (4H, m), 4.85 (1H, s), 4.91 (1H, d), 5.63 (1H, d), 6.41 (1H, d), 6.5-7.5 (14H, m)

#### 実施例 103

3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) -1- (4-アセチルオキシベンジル) -5- (3-アミノメチルフェニル) -7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1 塩酸塩

実施例 101 で得た化合物 (100 mg) のジクロロメタン (8 ml) 溶液に、無水酢酸 (0.2 ml) とトリエチルアミン (0.2 ml) を加え、室温で 40 分間撹拌した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、油状化合物 (80 mg) を得た。これを 4 規定塩化水素の酢酸エチルエステル溶液 (2 ml) に溶かし、30 分間放置した後、溶媒を留去することにより無色非結晶性固体 (70 mg) を得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.30, 2.29 (3H, 各 s), 2.5-3.0 (2H, m), 3.83 (2H, m), 4.2-4.6 (3H, m), 4.73, 4.92 (1H, 各 d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 5.23, 5.29 (1H, 各 s), 5.47, 5.68 (1H, 各 d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 6.3-7.5 (15H, m)

#### 【0145】実施例 104

3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) -5- (3-アミノメチルフェニル) -7-クロロ-2-オキソ-1- [4- [ (3-フェノキシプロピル) オキシ] ベンジル] -1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1 塩酸塩

実施例 101 で得た化合物 (100 mg) のジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液に 3-フェノキシプロピルブロミド (40 mg)、炭酸カリウム (50 mg) を加え、70~80℃で 1 時間加熱撹拌した。酢酸エチルエステル (50 ml) を加え、水洗し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状化合物 (0.09 g) を得た。これを 4 規定塩化水素の酢酸エチルエステル溶液 (2 ml) に溶かし、室温で 30 分間放置後、溶媒を留去することにより、無色非結晶性固体 (65 mg) を得た。



135

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.82(2H, br), 1.97(4H, m), 2.72(1H, dd), 2.92(1H, dd), 3.83(2H, s), 4.02(4H, m), 4.35-4.6(3H, m), 4.7(1H, d), 5.33(1H, s), 5.43(1H, d), 6.33(1H, t), 6.49(1H, d), 6.75-7.4(19H, m)

## 実施例 105

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1-(4-ピバロイルオキシベンジル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩

実施例 101 で得た化合物 (110mg) のジクロロメタン (10ml) 溶液に、塩化ピバロイル (30mg) とトリエチルアミン (30mg) を加え、室温で 20 分間撹拌した。以下実施例 104 と同様の操作により、無色非結晶性固体 (78mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.30 (9H, s), 2.63 (1H, dd), 2.87 (1H, dd), 4.03 (2H, s), 4.30 (2H, d), 4.44 (1H, t), 4.98 (1H, d), 5.43 (1H, d), 5.44 (1H, s), 6.36 (1H, d), 7.0-7.7 (14H, m), 8.2-8.7 (3H, m)

## 【0146】実施例 106

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(4-エトキシカルボニルメチルオキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩

実施例 101 で得た化合物 (100mg) のアセトニトリル (5ml) 溶液に、ブromo酢酸エチル (30mg)、炭酸カリウム (35mg) を加え、1.5 時間加熱還流した。以下実施例 104 と同様の操作により、無色非結晶性固体 (55mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.27(3H, s), 2.5-3.0(4H, m), 3.85(2H, s), 4.25(2H, q), 4.5(3H, m), 4.59(2H, s), 4.72(1H, d), 5.31(1H, s), 5.42(1H, d), 6.49(1H, d), 6.75-7.5(14H, m)

## 【0147】実施例 107

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(4-(N,N-ジメチルカルバモイルメチルオキシ)ベンジル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩

実施例 101 で得た化合物 (130mg) のアセトニトリル (10ml) 溶液に、塩化ジメチルカルバモイル (30mg) と炭酸カリウム (50mg) を加え、50-70℃で 3 時間撹拌した。以下実施例 104 と同様の操作により、無色非結晶性固体 (90mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.3(2H, br), 2.72(1H, dd), 2.

136

93(1H, dd), 3.00(3H, s), 3.08(3H, s), 3.83(2H, br), 4.3-4.6(3H, m), 4.67(1H, d), 5.29(1H, s), 5.52(1H, d), 6.5(2H, m), 6.9-7.4(14H, m)

## 実施例 108

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-[4-(2-アセトキシエチルオキシ)ベンジル]-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩

10 実施例 101 で得た化合物 (100mg) と酢酸 2-ブロモエチルエステル (30mg) のジメチルホルムアミド (8ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% in oil, 8mg) を加え、70℃で 30 分間撹拌した。以下実施例 104 と同様の操作により、無色非結晶性固体 (18mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.09(3H, s), 2.73(1H, dd), 2.93(1H, dd), 4.1-4.6(9H, m), 4.73(1H, d), 5.36(1H, s), 5.40(1H, d), 6.48(1H, t), 6.5(1H, d), 6.8-7.5(14H, m)

## 20 【0148】実施例 109

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-[4-(2-ヒドロキシエチルオキシ)ベンジル]-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩

実施例 108 で得た中間体 3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-[4-(2-アセトキシエチルオキシ)ベンジル]-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (70mg) をテトラヒドロフラン (1ml) とメタノール (4ml) の混合溶媒に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、60℃で 30 分間撹拌した。酢酸エチルエステルを加え、水洗後、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去することにより、融点 170-172℃の無色結晶 (52mg) を得た。この化合物を実施例 104 と同様の操作により、無色非結晶性固体 (36mg) を得た。

40 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.24(2H, m), 2.73(1H, dd), 2.93(1H, dd), 3.7-4.6(9H, m), 4.73(1H, d), 5.35(1H, s), 5.40(1H, d), 6.38(1H, t), 6.5(1H, d), 6.7-7.5(14H, m)

## 【0149】実施例 110

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-カルボキシメチルオキシベンジル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩

実施例 106 で得た中間体 3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカル

ボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-1- (4-エトキシカルボニルメチルオキシベンジル) - 2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.12g) をテトラヒドロフラン (2ml) とメタノール (5ml) の混合溶媒に溶かし、それに 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、60℃で40分間撹拌した。中和後、酢酸エチルエステルで抽出し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を留去した。残留物を実施例 104 と同様の操作により、無色非結晶性固体 (58mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.4-3.0(2H, m), 3.70(2H, m), 4.0-4.6(4H, m), 4.77(2H, s), 5.72(1H, d, J=15Hz), 6.2-7.6(15H, m)

#### 実施例 111

3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) - 5- (3-アミノメチルフェニル) - 7-クロロ-1- (4-メトキシカルボニルメチルオキシベンジル) - 2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩

実施例 101 で得た化合物 (200mg) のアセトニトリル (8ml) 溶液に、ブromo酢酸メチル (55mg) と炭酸カリウム (100mg) を加え、70℃で1.5時間撹拌した。以下実施例 104 と同様の操作により、無色非結晶性固体 (43mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.72(1H, dd), 2.92(1H, dd), 3.78(3H, s), 3.85(2H, br), 4.3-4.55(3H, m), 4.61(2H, s), 4.7(1H, d), 5.31(1H, s), 5.43(1H, d), 6.4(1H, t), 6.5(1H, d), 6.75-7.4(14H, m)

#### 【0150】実施例 112

3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) - 5- (3-アセチルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例 6 で得た化合物 (0.1g) のピリジン (1ml) 溶液に、無水酢酸 (20mg) とジメチルアミノピリジン (5mg) を加え、室温で30分間撹拌した。酢酸エチルエステル (50ml) を加え、水洗後、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色非結晶性固体 (72mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.91(9H, s), 2.04(3H, s), 2.69(1H, dd, J=6.0, 14.8Hz), 2.88(1H, dd, J=7.2, 14.8Hz), 3.35(1H, d, J=14.0Hz), 4.35-4.59(6H, m), 5.75-5.88(1H, br), 5.98(1H, s), 6.27-6.39(1H, br), 6.57(1H, d, J=2.2Hz), 6.97-7.40(10H, m)

#### 実施例 113

3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) - 7-クロロ-5- (3-メタンスルホンアミノメチルフェニル) - 1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3,

5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例 6 で得た化合物 (0.1g) の酢酸エチルエステル (1ml) 溶液に、トリエチルアミン (44mg) と塩化メタンスルホン (22mg) を加え、室温で30分間撹拌した。以下実施例 112 と同様の操作により、無色非結晶性固体 (75mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.92(9H, s), 2.70(1H, dd, J=5.4, 14.6Hz), 2.88(3H, s), 2.88(1H, dd, J=7.0, 14.6Hz), 3.36(1H, d, J=14.0Hz), 4.33-4.59(6H, m), 4.75-4.85(1H, br), 6.00(1H, s), 6.28-6.38(1H, br), 6.51(1H, d, J=1.8Hz), 7.03-7.40(10H, m)

#### 【0151】実施例 114

3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) - 7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-5- (3-トリフルオロアセチルアミノメチルフェニル) - 1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例 6 で得た化合物 (100mg) と無水トリフルオロ酢酸 (40mg) を用い、実施例 112 と同様の操作により、無色非結晶性固体 (64mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.91(9H, s), 2.69(1H, d, J=6.0, 14.4Hz), 2.88(1H, dd, J=7.2, 14.4Hz), 3.35(1H, d, J=13.6Hz), 4.38-4.57(6H, m), 5.98(1H, s), 6.28-6.38(1H, br), 6.54(1H, d, J=2.2Hz), 6.65-6.75(1H, br), 6.96-7.41(10H, m)

#### 実施例 115

3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) - 7-クロロ-5- (3-メトキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例 6 で得た化合物 (100mg) のテトラヒドロフラン (1ml) 溶液に、トリエチルアミン (44mg) と塩化メトキシカルボニル (18mg) を加え、0℃で30分間撹拌した。以下実施例 112 と同様の操作により、無色非結晶性固体 (67mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.92(9H, s), 2.69(1H, dd, J=5.8, 14.2Hz), 2.88(1H, dd, J=7.2, 14.2Hz), 3.35(1H, d, J=14.0Hz), 3.70(3H, s), 4.37-4.51(6H, m), 4.95-5.05(1H, br), 5.98(1H, s), 6.25-6.35(1H, br), 6.56(1H, d, J=2.2Hz), 6.98-7.39(10H, m)

#### 【0152】実施例 116

3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) - 7-クロロ-5- (3-メチルウレイドメチルフェニル) - 1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例 6 で得た化合物 (100mg) のテトラヒドロフラン (3ml) 溶液に、トリエチルアミン (44mg) を加

10

20

30

40

50

え、0℃で撹拌しながら、トリホスゲン（28mg）を加えた。更に0℃で30分撹拌し、30%メチルアミン水溶液（0.038ml）を加え、更に0℃で30分間撹拌した。以下実施例112と同様の操作により、無色非結晶性固体（80mg）を得た。

NMR（CDCl<sub>3</sub>）δ：0.91（9H，s），2.70（1H，dd，J=5.4，13.8Hz），2.75，2.78（3H，各s），2.86（1H，dd，J=7.2，13.8Hz），3.35（1H，d，J=13.6Hz），4.38-4.50（7H，m），4.75-4.85（1H，br），5.97（1H，s），6.35-6.50（1H，br），6.57（1H，d，J=2.2Hz），6.96-7.34（10H，m）

#### 実施例117

3，5-トランス-N-（2-フルオロベンジル）-5-（3-アセチルアミノメチルフェニル）-1-（4-ビフェニルメチル）-7-クロロ-2-オキソ-1，2，3，5-テトラヒドロ-4，1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例5で得た化合物（40mg）と無水酢酸（0.1ml）を用い、実施例112と同様の操作により、融点が168-170℃の無色結晶（38mg）を得た。

NMR（CDCl<sub>3</sub>）δ：1.95（3H，s），2.73（1H，dd，J=5.8，16Hz），2.95（1H，dd，J=7.4，15.8Hz），4.34（2H，d，J=5.8Hz），4.35-4.65（3H，m），4.87（1H，d，J=14.6Hz），5.37（1H，s），5.47（1H，d，J=14.6Hz），5.63（1H，m），6.38（1H，m），6.50（1H，d，J=2.2Hz），6.9-7.7（21H，m）

#### 【0153】実施例118

3，5-トランス-N-（2-フルオロベンジル）-1-（4-アミノベンジル）-5-（3-N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル）-7-クロロ-2-オキソ-1，2，3，5-テトラヒドロ-4，1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例58で得た化合物（1g）の酢酸エチルエステル（20ml）溶液に、10%パラジウム-炭素（0.1g）を触媒として、常温常圧で接触水素還元反応を行った。触媒を濾去し、溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状化合物（0.7g）を得た。

NMR（CDCl<sub>3</sub>）δ：1.28（9H，s），2.69（1H，dd），2.89（1H，dd），3.7-4.6（6H，m），5.13（1H，s），5.27（1H，m），5.60（1H，d），6.34（1H，m），6.47（1H，d），6.5-7.5（14H，m）

#### 実施例119

3，5-トランス-N-（2-フルオロベンジル）-1-（4-アセチルアミノベンジル）-5-（3-アミノメチルフェニル）-7-クロロ-2-オキソ-1，2，3，5-テトラヒドロ-4，1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩

実施例118で得た化合物（0.15g）のジクロロメタン（5ml）溶液に、無水酢酸（0.1ml）とトリエチルアミン（0.1ml）を加え、室温で1時間撹拌後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イーで分離精製し、無色油状物（0.12g）を得た。この化合物を4規定塩化水素の酢酸エチルエステル（1ml）を加え、室温で40分間放置し、溶媒を留去し、無色非結晶性固体（54mg）を得た。

NMR（CDCl<sub>3</sub>）δ：2.14（3H，s），2.72（1H，dd），2.90（1H，dd），3.85（2H，br），4.3-4.6（3H，m），4.67（1H，d），5.25（1H，s），5.48（1H，d），6.41（1H，t），6.48（1H，d），6.8-7.9（15H，m）

#### 【0154】実施例120

3，5-トランス-N-（2-フルオロベンジル）-5-（3-アミノメチルフェニル）-7-クロロ-1-（4-メタンスルホニルアミノベンジル）-2-オキソ-1，2，3，5-テトラヒドロ-4，1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩

実施例118で得た化合物（0.15g）のジクロロメタン（5ml）溶液に、塩化メタンスルホン（0.05g）とトリエチルアミン（0.04g）を加え、室温で30分間撹拌した。以下実施例119と同様の操作により、無色非結晶性固体（70mg）を得た。

NMR（CDCl<sub>3</sub>）δ：2.72（1H，dd），2.94（1H，dd），3.39（3H，s），3.83（2H，br），4.3-4.6（3H，m），4.85（1H，d），5.34（1H，s），5.47（1H，d），6.33（1H，t），6.53（1H，t），6.9-7.5（14H，m）

#### 実施例121

3，5-トランス-N-（2-フルオロベンジル）-5-（3-N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル）-7-クロロ-1-（4-ジメチルアミノベンジル）-2-オキソ-1，2，3，5-テトラヒドロ-4，1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

30 実施例1で得た2-アミノ-5-クロロ-α-（3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル）ベンジルアルコール（0.5g）と4-ジメチルアミノベンズアルデヒド（0.23g）を用い、実施例1と同様の操作により、無色油状化合物（0.2g）を得た。

NMR（CDCl<sub>3</sub>）δ：1.44（9H，s），2.6-3.0（2H，m），2.93（6H，s），4.23（2H，d，J=5.8Hz），4.35-4.7（4H，m），4.95（1H，m），5.25（1H，s），5.47（1H，d，J=14.2Hz），6.40（1H，t），6.45（1H，d，J=1.6Hz），6.6-7.4（14H，m）

#### 【0155】実施例122

40 3，5-トランス-N-（2-フルオロベンジル）-5-（3-アミノメチルフェニル）-7-クロロ-1-（4-ジメチルアミノベンジル）-2-オキソ-1，2，3，5-テトラヒドロ-4，1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・2塩酸塩

NMR（CDCl<sub>3</sub>）δ：2.72（1H，dd），2.93（6H，s），3.82（2H，m），4.35-4.7（4H，m），5.28（1H，s），5.47（1H，d，J=14.4Hz），6.42（1H，t），6.47（1H，d，J=2Hz），6.55-7.5（14H，m）

#### 実施例123

3，5-トランス-N-（2-フルオロベンジル）-5

— [3- (3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル) アミノメチルフェニル] - 7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例 4 1 の (7) で得た化合物 3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) - 7-クロロ-5- (3-ホルミルフェニル) - 1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.2 g) と N-Boc-1, 3-ジアミノプロパン (71 mg) を用い、実施例 4 1 の (8) と同様の操作により、無色非結晶性固体 (0.28 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, )  $\delta$  : 0.92(9H, s), 1.43(9H, s), 1.61-1.70(2H, m), 2.66-2.75(3H, m), 2.89(1H, dd, J=7.0, 14.2Hz), 3.18-3.26(2H, m), 3.35(1H, d, J=13.8Hz), 3.79(2H, s), 4.38-4.51(4H, m), 5.10-5.15(1H, br), 5.99(1H, s), 6.30-6.45(1H, br), 6.59(1H, d, J=2.2Hz), 7.02-7.38(10H, m)

#### 【0156】実施例 1 2 4

3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) - 5- [3- (3-アミノプロピル) アミノメチルフェニル] - 7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・2 塩酸塩

実施例 1 2 3 で得た化合物 (0.20 g) を 4 規定塩化水素の酢酸エチルエステル溶液 (3 ml) に溶解し、室温で 30 分間放置後、溶媒を留去することにより、無色非結晶性固体 (0.16 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, )  $\delta$  : 0.95(9H, s), 2.01-2.20(2H, m), 2.77-2.85(2H, m), 3.20-3.22(4H, m), 3.75(1H, d, J=14.6Hz), 4.24(2H, s), 4.42-4.48(4H, m), 6.06(1H, s), 6.49(1H, d, J=2.2Hz), 7.01-7.59(10H, m)

#### 実施例 1 2 5

3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) - 5- (3-アミノアセチルアミノメチルフェニル) - 1-ベンジル-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1 塩酸塩 実施例 2 で得た化合物 (80 mg) と N-Boc-グリシン (40 mg) のジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に、シアノリン酸ジエチル (50 mg) とトリエチルアミン (0.05 ml) を加え、室温で 20 分間撹拌した。酢酸エチルエステル (50 ml) を加え、水洗後、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去し、得られた油状化合物 (70 mg) を、4 規定の塩化水素の酢酸エチルエステル溶液 (2 ml) に溶かし、室温で 30 分間放置し、溶媒を留去し、無色非結晶性固体 (47 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, )  $\delta$  : 2.72(1H, dd), 2.93(1H, dd), 3.41(2H, s), 4.3-4.6(5H, m), 4.85(1H, d), 5.37(1H, s), 5.93(1H, d), 6.41(1H, t), 6.50(1H, d), 6.9-7.7(16H, m)

m)

#### 【0157】実施例 1 2 6

3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) - 1- (4-ビフェニルメチル) - 7-クロロ-2-オキソ-5- [3- [(ピペリジン-4-イル) カルボニルアミノメチル] フェニル] - 1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1 塩酸塩

10 実施例 5 で得た化合物 (0.1 g) と N-Boc-ピペリジン-4-カルボン酸 (42 mg) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、シアノリン酸ジエチル (30 mg) とトリエチルアミン (0.03 ml) を加え、室温で 20 分間撹拌した。以下実施例 1 2 5 と同様の操作により、無色非結晶性固体 (70 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, )  $\delta$  : 1.4-2.3(5H, m), 2.5-3.2(6H, m), 4.2-4.6(5H, m), 4.88(1H, d, J=14.6Hz), 5.37(1H, s), 5.45(1H, d, J=14.6Hz), 5.86(1H, m), 6.48(1H, d, J=1.8Hz), 6.55(1H, m), 6.8-7.7(19H, m)

#### 【0158】実施例 1 2 7

20 3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) - 5- [2- (3-アミノプロピルオキシ) フェニル] - 7-クロロ-1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1 塩酸塩

(1) 3, 5-トランス-7-クロロ-5- (2-ヒドロキシフェニル) - 1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 エチルエステル (0.8 g) のジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に、プロモプロピルフルイミド (0.6 g)、炭酸カリウム (0.38 g) を加え、60℃で 4 時間加熱撹拌した。酢酸エチルエステル (50 ml) を加え、水洗後、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去し、残留物 (1.1 g) を得た。これをエタノール (20 ml) に溶解し、ヒドラジン・一水和物 (0.2 ml) を加え 60~70℃で 3 時間加熱撹拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を留去し、残留物をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、二炭酸ジ-*t*-ブチル

(0.46 g) を加え、室温で 20 分間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状化合物の 3, 5-トランス-5- [2- (3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピルオキシ) フェニル] - 1-イソブチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 エチルエステル (1.0 g) を得た。

50 NMR (CDCl<sub>3</sub>, )  $\delta$  : 0.92(3H, d), 0.99(3H, d), 1.26(3H, t), 1.42(9H, s), 1.66(2H, m), 2.0(1H, m), 2.5-3.0(3H, m), 3.45(1H, dd), 3.7-4.0(2H, m), 4.15(2H, dq), 4.28(1H, m), 4.42(1H, dd), 6.09(1H, s), 6.65(1H, d), 6.8-7.7(6H, m)

【0159】(2)(1)で得た化合物(0.8g)をテトラヒドロフラン(8ml)とメタノール(10ml)の混合溶媒に溶かし、1規定水酸化ナトリウム水溶液(4ml)を加え、60-70℃で1時間加熱撹拌した。中和後、酢酸エチルエステル(30ml)で抽出し、抽出液を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を留去した。得られた非結晶性固体(0.15g)のジメチルホルムアミド(6ml)溶液に、2-フルオロベンジルアミン(40mg)とトリエチルアミン(0.05ml)とシアノリン酸ジエチル(60mg)を加え、室温で30分間撹拌した。酢酸エチルエステル(30ml)を加え、水洗後、有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状化合物(0.18g)を得た。この化合物(0.18g)を4規定塩化水素の酢酸エチルエステル溶液(4ml)に溶かし、30分間放置後、溶媒を留去することにより、無色非結晶性固体(0.1g)を得た。

フリー体のNMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 0.92(3H, d), 0.98(3H, d), 1.5-2.5(5H, m), 2.72(1H, dd), 2.87(1H, dd), 3.42(1H, m), 3.8-4.7(8H, m), 6.07(1H, s), 6.57(1H, m), 6.62(1H, d), 6.8-7.6(10H, m)

#### 【0160】実施例128

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-(3-アミノプロピルオキシ)-2-メトキシフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩

(1) 3,5-トランス-7-クロロ-5-(4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル(3.0g)とプロモプロピルフルイミド(1.8g)を用い、実施例127の(1)と同様の操作により、融点118-120℃の無色結晶 3,5-トランス-5-(4-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピルオキシ)-2-メトキシフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル(1.7g)を得た。

(2) (1)で得た化合物(1.0g)を実施例127の(2)と同様の操作により、エステルを加水分解して得られた、融点158-160℃の化合物(0.15g)と2-フルオロベンジルアミン(40mg)を用い、実施例127の(2)と同様の操作により、無色非結晶性固体(0.125g)を得た。

フリー体のNMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 0.91(9H, s), 1.8-2.2(4H, m), 2.6-3.1(4H, m), 3.33(1H, d), 3.59(3H, s), 4.3-4.6(4H, m), 6.18(1H, s), 6.4-7.5(10H, m)  
フリー体の融点: 90-95℃

#### 【0161】実施例129

3,5-トランス-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-3-[1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-4-イル-カルボニルメチル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-2-オン

実施例4の(2)で得た化合物(0.15g)のジメチルホルムアミド(6ml)溶液に、1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン(52mg)、トリエチルアミン

(0.04g)とシアノリン酸ジエチル(50mg)を加え、室温で20分撹拌した。酢酸エチルエステル(50ml)を加え、水洗後、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色無非結晶性固体(0.13g)を得た。

フリー体のNMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1.44(9H, s), 2.80(1H, dd), 2.9-3.4(5H, m), 3.6-3.9(4H, m), 4.22(2H, d), 4.63(1H, dd), 4.90(1H, d, J=Hz), 5.36(1H, s), 5.50(1H, d, J=14.8Hz), 6.49(1H, s), 6.8-7.7(19H, m)

#### 20 実施例130

3,5-トランス-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-3-[1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-4-イル-カルボニルメチル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-2-オン・1塩酸塩

実施例129で得た化合物(0.12g)を4規定塩化水素の酢酸エチルエステル溶液(2ml)に溶かし、室温で30分間放置後、溶媒を留去し、無色非結晶性固体(0.11g)を得た。

30 NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 2.5-3.4(8H, m), 3.6-3.9(6H, m), 4.63(1H, dd), 4.90(1H, d, J=14.8Hz), 5.38(1H, s), 5.50(1H, d, J=14.8Hz), 6.51(1H, s), 6.8-7.6(19H, m)

#### 【0162】実施例131

3,5-トランス-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル-カルボニルメチル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-2-オン

実施例4の(2)で得た化合物(0.15g)と4-フェニルピペリジン(42mg)を用い、実施例128と同様の操作により、無色非結晶性固体(0.14g)を得た。

NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ: 1.1-2.0(4H, m), 1.44(9H, s), 2.5-3.4(5H, m), 4.0-4.3(3H, m), 4.6-5.0(3H, m), 5.37(1H, s), 5.53(1H, m), 6.49(1H, s), 6.9-7.7(20H, m)

#### 実施例132

3,5-トランス-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-3-(4-フェニルピペリジン-1-イル-カルボニルメチル)-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサ

50

145

サゼピン-2-オン・1 塩酸塩

実施例 1 3 1 で得た (0.1 g) 実施例 1 2 9 と同様の操作により、無色非結晶性固体 (0.07 g) を得た。  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.4-2.0 (4H, m), 2.55-3.4 (6H, m), 3.79 (2H, br), 4.65 (1H, m), 4.9 (1H, dd), 5.40 (1H, s), 5.55 (1H, dd), 6.52 (1H, d, J=1.8Hz), 6.9-7.65 (20H, m)

## 【0163】 実施例 1 3 3

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-7-クロロ-1-(3, 3-ジメチルブチル)-2-オキソ-5-(3-トリチルアミノメチルフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (A), 3, 5-シス-N-(2-フルオロベンジル)-7-クロロ-1-(3, 3-ジメチルブチル)-2-オキソ-5-(3-トリチルアミノメチルフェニル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (B)

(1) N-メチル-N-メチルオキシ-2-アミノ-5-クロロベンズアミド (3.22 g) と N-トリチル-3-プロモベンジルアミン (4.28 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を -78℃ に冷却し、それに n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 mol/l) (31 ml) を徐々に滴下した。滴下終了後、水 (70 ml) と酢酸エチルエステル (100 ml) を加えた。有機層を水洗後、無水 Mg SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去した。残った油状化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、黄色油状化合物の 2-アミノ-3'-トリチルアミノメチル-5-クロロベンゾフェノン (2.2 g) を得た。

(2) 2-アミノ-3'-トリチルアミノメチル-5-クロロベンゾフェノン (2 g) のメタノール (20 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (227 mg) を加え、室温で 3 時間撹拌した。酢酸エチルエステル (100 ml) を加え、水洗後、無水 Mg SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、目的とする無色油状化合物 2-アミノ-5-クロロ-α-(3-トリチルアミノメチルフェニル) ベンジルアルコール (2.0 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.34 (2H, s), 5.77 (1H, s), 6.58 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.05-7.55 (21H, m)

【0164】 (3) (2) で得た化合物 (2 g) の酢酸エチルエステル (20 ml) 溶液に、水 (8 ml) と 1 規定の水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、0℃ で tert-ブチルアセチルクロリド (0.59 g) の酢酸エチルエステル (3 ml) 溶液を加え、更に 30 分間撹拌した。酢酸エチルエステル (100 ml) を加え、水洗後、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状化合物の N-[4-クロロ-2-(3-トリチルア

146

ミノメチル-α-ヒドロキシベンジル) フェニル]-3, 3-ジメチルブタンアミド (2.2 g) を得た。この化合物 (2 g) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に、水素化ホウ素、テトラ-n-ブチルアンモニウム (2.6 g) を加え、12 時間加熱還流させた。酢酸エチルエステル (100 ml) を加え、水洗後、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状化合物の 5-クロロ-2-(3, 3-ジメチルブチルアミノ)-α-(3-トリチルアミノメチルフェニル) ベンジルアルコール (1.93 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.88 (9H, s), 1.34-1.42 (2H, m), 2.97-3.05 (2H, m), 3.34 (2H, s), 5.77 (1H, s), 6.58 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.99 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.13-7.51 (20H, m)

(4) 5-クロロ-2-(3, 3-ジメチルブチルアミノ)-α-(3-トリチルアミノメチルフェニル) ベンジルアルコール (1.97 g) の酢酸エチルエステル

(20 ml) に水 (7 ml) と 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4 ml) を加え、塩化フマル酸モノエチルエステル (0.55 g) を加え、氷冷下 1 時間撹拌した。酢酸エチルエステル (30 ml) を加え、有機層を水洗後、無水 Mg SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をエタノール (50 ml) に溶解し、炭酸カリウム (500 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。不溶物を濾去し、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状化合物の 7-クロロ-1-(3, 3-ジメチルブチル)-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-5-(3-トリチルアミノメチルフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (2.0 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.63 (1/2x9H, s), 0.97 (1/2x9H, s), 1.17-1.29 (5H, m), 2.69-3.22 (3H, m), 3.27 (1/2x2H, s), 3.37 (1/2x2H, s), 3.18-3.81 (1/2x2H, m), 4.04-4.19 (2H, m), 4.41 (1/2x1H, dd, J=5.8, 8.0 Hz), 4.51 (1/2x1H, t, J=6.8 Hz), 5.72 (1/2x1H, s), 5.88 (1/2x1H, s), 6.64 (1/2x1H, d, J=2.2 Hz), 7.00-7.57 (21H+1/2x1H, m)

【0165】 (5) (4) で得た化合物 (1.9 g) のエタノール (20 ml) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え、60℃ で 1 時間撹拌した。中和した後酢酸エチルエステル (50 ml) を加え、水洗後、無水 Mg SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色の非結晶性固体 (1.4 g) を得た。この化合物 (0.80 g) と 2-フルオロベンジルアミン (0.16 g) のジメチルホルムアミド (8 ml) 溶液に、シアノリン酸ジエチル (227 mg) と トリエチルアミン (176 mg) を加え、室温で 30 分間撹拌した。酢酸エチルエステル (50 ml) を加え、水洗後、無水 Mg SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶

媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、2種の無色油状化合物3, 5-トランス体 (0.22 g)、3, 5-シス体 (0.28 g) を得た。

#### 3, 5-シス体 (B)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.10-0.25 (1H, m), 0.45-0.58 (1H, m), 0.62 (9H, s), 2.79 (1H, dd, J=6.0, 14.4 Hz), 2.95-3.12 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.61-3.78 (1H, m), 4.45-4.54 (3H, m), 5.88 (1H, s), 6.34-6.40 (1H, br), 6.97-7.54 (26H, m)

#### 3, 5-トランス体 (A)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.97 (9H, s), 1.47-1.68 (2H, m), 2.66 (1H, dd, J=6.2, 14.6 Hz), 2.88 (1H, dd, J=7.4, 14.6 Hz), 3.36 (2H, s), 3.62-3.78 (1H, m), 4.18-4.33 (1H, m), 4.39-4.45 (3H, m), 5.70 (1H, s), 6.23-6.29 (1H, br), 6.62 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.95-7.58 (25H, m)

#### 【0166】実施例 134

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(3, 3-ジメチルブチル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩

実施例 133 で得た化合物 3, 5-トランス体 (B)

(0.15 g) のアセトン (1.8 ml) 溶液に、濃塩酸 (0.2 ml) を加え、60℃で1時間攪拌した。1規定水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とした後、酢酸エチルエステル溶液 (50 ml) を加え、有機層を水洗後、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、得られた油状化合物を4規定塩化水素の酢酸エチルエステル溶液 (0.1 ml) に溶かし、溶媒を留去することにより、無色非結晶性固体 (83 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.99 (9H, s), 1.45-1.79 (2H, m), 2.77-2.82 (2H, m), 3.73-3.88 (1H, m), 4.12 (2H, s), 4.22-4.35 (1H, m), 4.42-4.49 (3H, m), 5.79 (1H, s), 6.49 (1H, s), 7.01-7.51 (10H, m)

#### 【0167】実施例 135

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-[4-(アセチルオキシメチル)ベンジル]-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) 2-アミノ-5-クロロ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)ベンジルアルコール (0.45 g) と 4-ホルミル安息香酸メチルエステル (0.24 g) のメタノール (12 ml) 溶液に、酢酸 (0.1 g) を加え、室温で10分間攪拌した。それにシアノ水素化ホウ素ナトリウム (120 mg) を加え、60℃で2時間攪拌した。酢酸エチルエステル (50 ml) を加え、水洗後、無水 Mg SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状化合物 5-クロロ-2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)ベンジルアルコール (0.7 g) を得た。この化合物 (0.7 g) のテトラヒドロフラン (8 ml) 溶液を、水素化リチウムアルミニウム (0.14 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 懸濁溶液に滴下した。30分間室温で攪拌し、水 (0.15 ml) と1規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.3 ml) を加え、不溶物を濾去し、濾液を濃縮することにより、無色油状化合物 5-クロロ-2-(4-ヒドロキシメチルベンジルアミノ)-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)ベンジルアルコール (0.6 g) を得た。

0 ml) を加え、水洗後、無水 Mg SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、目的とする無色油状化合物 5-クロロ-2-(4-メトキシカルボニルベンジル)-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)ベンジルアルコール (0.7 g) を得た。この化合物 (0.7 g) のテトラヒドロフラン (8 ml) 溶液を、水素化リチウムアルミニウム (0.14 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 懸濁溶液に滴下した。30分間室温で攪拌し、水 (0.15 ml) と1規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.3 ml) を加え、不溶物を濾去し、濾液を濃縮することにより、無色油状化合物 5-クロロ-2-(4-ヒドロキシメチルベンジルアミノ)-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)ベンジルアルコール (0.6 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.45 (9H, s), 4.0-4.4 (4H, m), 4.69 (2H, d, J=8.8 Hz), 4.8 (1H, m), 5.78 (1H, s), 6.55 (1H, m), 6.9-7.5 (11H, m)

【0168】(2) (1) で得た化合物 (0.6 g) の酢酸エチルエステル (15 ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、塩化フマル酸モノエチルエステル (300 mg) を加え、氷冷下1時間攪拌した。酢酸エチルエステル (30 ml) を加え、有機層を水洗後、無水 Mg SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をエタノール (15 ml) に溶解し、炭酸カリウム (400 mg) を加え、50-60℃で5時間攪拌した。不溶物を濾去し、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状化合物を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.25 (3H, dt), 2.6-3.3 (2H, m), 4.0-4.3 (4H, m), 4.44 (2/3x1H, dt), 4.6-4.8 (3H, m), 5.0 (1H, m), 5.24 (2/3x1H, s), 5.63 (2/3x1H, d), 5.90 (2/3x1H, s), 6.46 (2/3x1H, s), 6.6-7.5 (10H, m)

(3) (2) で得た化合物 (0.4 g) のエタノール (10 ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え、60℃で0.5時間攪拌した。中和後酢酸エチルエステル (50 ml) を加え、有機層を水洗後、無水 Mg SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色の非結晶性固体 (0.3 g) を得た。この化合物 (0.3 g) と 2-フルオロベンジルアミン (80 mg) のジメチルホルムアミド (8 ml) 溶液に、シアノリン酸ジエチル (100 mg) とトリエチルアミン (100 mg) を加え、室温で20分間攪拌した。酢酸エチルエステル (50 ml) を加え、水洗後、無水 Mg SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去し、残留物をピリジン (2 ml) に溶解し、無水酢酸 (2 ml) を加え、室温で1.5時間攪拌した。酢酸エチルエステル (50 ml) を加え、水洗後、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状化合物 (0.1

8 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.44(9H, s), 2.09(3H, s), 2.70(1H, dd), 2.93(1H, dd), 4.27(2H, d, J=6Hz), 4.35-4.6(3H, m), 4.27(1H, d, J=14.8Hz), 5.09(2H, s), 5.3-5.5(2H, m), 6.32(1H, t), 6.5(1H, d, J=2.2Hz), 6.9-7.4(14H, m)

#### 【0169】実施例 136

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-[4-(アセチルオキシメチル)ベンジル]-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩

実施例 135 で得た化合物 (0.16 g) を 4 規定塩化水素の酢酸エチルエステル溶液 (2ml) に溶かし、30 分間放置後、溶媒を留去し、無色非結晶性固体 (80 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.08(3H, s), 2.73(1H, dd), 2.93(1H, dd), 3.6(2H, m), 3.85(2H, m), 4.3-4.6(3H, m), 4.88(1H, d, J=15Hz), 5.07(2H, s), 5.33(1H, d, J=14.6Hz), 5.39(1H, s), 6.49(1H, d, J=2.2Hz), 6.62(1H, t), 6.8-7.5(14H, m)

#### 実施例 137

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-[4-(ヒドロキシメチル)ベンジル]-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例 136 で得た化合物 (40 mg) のメタノール (2 ml) 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 ml) を加え、60℃で30分間撹拌した。酢酸エチルエステル (20 ml) を加え水洗後、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒を留去することにより、無色非結晶性固体 (20 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.37(2H, m), 2.68(1H, dd), 2.88(1H, dd), 3.83(2H, s), 4.3-4.55(3H, m), 4.61(2H, s), 4.95(1H, s), 5.72(1H, d, J=14Hz), 6.2-6.6(3H, m), 6.8-7.5(14H, m)

#### 【0170】実施例 138

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) N-メチル-N-メチルオキシ-2-アミノベンズアミド (2.70 g) と N-tert-ブトキシカルボニル-3-ブロモベンジルアミン (2.86 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を-78℃に冷却し、それに n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 mol/l)

(3.1 ml) を徐々に滴下した。滴下終了後、水 (70 ml) と酢酸エチルエステル (70 ml) を加えた。有機層

を水洗後、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去した。

残った油状化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、黄色油状化合物の 2-アミノ-3'-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)ベンゾフェノン (1.2 g) を得た。

(2) 2-アミノ-3'-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)ベンゾフェノン (1 g) のメタノール (20 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.3 g) を加え、室温で30分間撹拌した。酢酸エチルエステル (100 ml) を加え、水洗後、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、目的とする無色油状化合物 2-アミノ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)ベンジルアルコール (1.1 g) を得た。

(3) 以下実施例 4 と同様の操作により、無色油状化合物 (0.12 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.43(9H, s), 2.75(1H, dd, J=5.8, 16Hz), 2.95(1H, dd, J=7.2, 16Hz), 4.1-4.8(5H, m), 4.97(1H, d, J=14.6Hz), 5.43(1H, s), 5.46(1H, d, J=14.6Hz), 6.54(1H, d, J=7.6Hz), 6.9-7.7(20H, m)

#### 【0171】実施例 139

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩

実施例 138 で得た化合物 (0.12 g) を 4 規定塩化水素の酢酸エチルエステル (2 ml) に溶解し、室温で30分間放置後、溶媒を留去し、無色非結晶性固体 (45 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.74(1H, dd, J=5.8, 16Hz), 2.97(1H, dd, J=7.2, 16Hz), 3.76(2H, s), 4.3-4.7(3H, m), 4.94(1H, d, J=14.6Hz), 5.44(1H, s), 5.48(1H, d, J=14.6Hz), 6.43(1H, m), 6.57(1H, d, J=7.8Hz), 6.9-7.7(20H, m)

#### 実施例 140

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩

2-アミノ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)ベンジルアルコールを原料とし、実施例 6 と同様の操作により、無色非結晶性固体 (0.13 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.92(9H, s), 2.72(1H, dd, J=5.8, 15.8Hz), 2.91(1H, dd, J=7.2, 15.8Hz), 3.44(1H, d, J=13.8Hz), 3.88(2H, s), 4.3-4.6(4H, m), 6.05(1H, s), 6.56(1H, m), 6.63(1H, d, J=7.8Hz), 6.9-7.5(11H, m)

#### 【0172】実施例 141

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5



— (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) — 1 — (4-ヒドロキシベンジル) — 7-メチルオキシ—2-オキソ—1, 2, 3, 5-テトラヒドロ—4, 1-ベンゾオキサゼピン—3-アセトアミド

(1) 実施例 7 (1) で得た、N-メチル-N-メチルオキシ—2-ベンジルオキシカルボニルアミノ—5-ヒドロキシベンズアミド (0.8 g), ヨウ化メチル

(0.2 g), 炭酸カリウム (0.5 g), N,N-ジメチルホルムアミド (8 ml) の溶液を 60℃ で 3 時間撹拌した。反応液を氷水中に加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、N-メチル-N-メチルオキシ—2-ベンジルオキシカルボニルアミノ—5-メチルオキシ—ベンズアミドの黄色油状物 (0.55 g) が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.349 (3H, s), 3.537 (3H, s), 3.798 (3H, s), 5.178 (2H, s), 6.9-8.3 (9H, m).

(2) N-メチル-N-メチルオキシ—2-ベンジルオキシカルボニルアミノ—5-メチルオキシ—ベンズアミド (0.55 g) を酢酸エチル (8 ml) とメタノール (10 ml) に溶解し、10%-パラジウム炭素 (0.1 g) を加えて、水素気流中、常温、常圧下に 40 分間かきまぜる。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮する。残留物から、N-メチル-N-メチルオキシ—2-アミノ—5-メチルオキシ—ベンズアミド (0.35 g) が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.354 (3H, s), 3.610 (3H, s), 3.753 (3H, s), 6.65-7.0 (3H, s).

(3) N-メチル-N-メチルオキシ—2-アミノ—5-メチルオキシ—ベンズアミド (0.35 g) と N-tert-ブトキシカルボニル—3-プロモベンジルアミン (0.48 g) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解した溶液を -70℃ に冷却し、撹拌しながら n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 mol/L) 6.2 ml を 20 分間で滴下した。滴下後、水 (40 ml) と酢酸エチル (40 ml) を加えた。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、2-アミノ—3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル—5-メチルオキシベンゾフェノンの黄色油状物 (0.18 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.453 (9H, s), 3.66 (3H, s), 4.38 (2H, d, J=6.2 Hz), 4.92 (1H, m), 5.33 (2H, m), 6.7-7.65 (7H, m).

(4) 2-アミノ—3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル—5-メチルオキシベンゾフェノン (0.18 g) をメタノール (10 ml) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (0.08 g) を加えた。反応液を濃縮し、水を加えて酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、留去した。残

留物から 2-アミノ—α— (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) — 5-メチルオキシベンジルアルコールの油状物 (0.18 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.450 (9H, s), 3.739 (3H, s), 4.31 (2H, d, J=6 Hz), 4.83 (1H, m), 5.815 (1H, s), 6.6-7.4 (7H, s).

【0173】 (5) 2-アミノ—α— (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) — 5-メチルオキシベンジルアルコール (0.18 g) と 4-ベンジルオキシ—ベンズアルデヒド (0.12 g) 及び酢酸

(0.02 g) をメタノール (6 ml) に溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.02 mg) を加えて 60℃ で 30 分間撹拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル (30 ml) と水 (50 ml) を加えて振り混ぜた。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、2- (4-ベンジルオキシベンジル) — α— (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) — 5-メチルオキシベンジルアルコールの無色結晶 (0.17 g) を得た。

融点: 86-87℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.433 (9H, s), 3.721 (3H, s), 4.132 (2H, s), 4.28 (2H, d, J=6.2 Hz), 4.78 (1H, m), 5.05 (2H, s), 5.826 (1H, s), 6.6-7.5 (16H, m).

(6) 2- (4-ベンジルオキシベンジル) — α— (3-tert-ブトキシカルボニルメチルフェニル) — 5-メチルオキシベンジルアルコール (0.17 g)、1 規定水酸化ナトリウム (2 ml)、及び酢酸エチル (6 ml) の混合液体を撹拌しながら、塩化フマル酸モノエチル (53 mg) を加えた。20 分間撹拌した後、有機層を分離し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をエタノール (6 ml) に溶解し、炭酸カリウム (50 mg) を加えて 60℃ で 2 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、水 (30 ml) と酢酸エチル (20 ml) を加えて振り混ぜた。有機層を分離し、水洗い後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をテトラヒドロフラン (3 ml) とメタノール (5 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (2 ml) を加えて 60℃ で 30 分間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、5% 硫酸水素カリウム水溶液で pH 3 とし、酢酸エチル (30 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物を N,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、2-フルオロベンジルアミン (32 mg) を加えて、0℃ で撹拌しながら、シアノりん酸ジエチル (40 mg) とトリエチルアミン (35 mg) を加えた。反応液を室温で 20 分間撹拌した後、水を加えて酢酸エチル (20 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3, 5-ートランス-N- (2-フルオロベンジル) — 1- (4

ーベンジルオキシベンジル) - 5 - (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 5 - メチルオキシ - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - アセトアミドの無色油状物

(0.1 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.431 (9H, s), 2.68 (1H, dd, J=6.2, 15.8Hz), 2.93 (1H, dd, J=7.2, 15.8Hz), 3.621 (3H, s), 4.24 (2H, d, J=6.4Hz), 4.30-4.60 (3H, m), 4.68 (1H, d, J=14.2Hz), 4.83 (1H, m), 5.043 (2H, s), 5.308 (1H, s), 5.40 (1H, d, J=14.2Hz), 6.02 (1H, d, J=2.8Hz), 6.35 (1H, m), 6.80-7.50 (19H, m).

(7) 3, 5 - トランス - N - (2-フルオロベンジル) - 1 - (4-ベンジルオキシベンジル) - 5 - (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルオキシフェニル) - 7 - メチルオキシ - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - アセトアミド (0.1 g) を酢酸エチル (5ml) とメタノール (54ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (30mg) を加えて水素雰囲気下に室温で3時間撹拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧留去した。残留物から3, 5 - トランス - N - (2-フルオロベンジル) - 5 - (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 1 - (4-ヒドロキシベンジル) - 7 - メチルオキシ - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - アセトアミドの無色油状物 (70mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.448 (9H, br), 2.69 (1H, dd, J=6.4, 16Hz), 2.87 (1H, dd, J=7, 16Hz), 3.627 (3H, s), 4.0-4.60 (5H, m), 4.85-5.20 (2H, m), 5.50-5.90 (1H, m), 5.96 (1H, br), 6.40-7.40 (15H, m).

#### 【0174】実施例142

3, 5 - トランス - N - (2-フルオロベンジル) - 5 - (3-アミノメチルフェニル) - 1 - (4-ヒドロキシベンジル) - 7 - メチルオキシ - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - アセトアミド・塩酸塩

実施例141で得た3, 5 - トランス - N - (2-フルオロベンジル) - 5 - (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 1 - (4-ヒドロキシベンジル) - 7 - メチルオキシ - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - アセトアミド (70mg) を酢酸エチル (2ml) に溶解し、4規定塩酸 (酢酸エチル溶液, 1ml) を加えて1時間撹拌した。反応液を留去し、残留物から標題化合物の無色非結晶性固体 (52mg) が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.60-2.90 (2H, m), 3.617 (3H, s), 3.775 (2H, br), 4.10-4.70 (4H, m), 4.831 (1H, s), 5.63 (1H, d, J=14Hz), 5.96 (1H, d, J=3Hz), 6.424 (1H, br), 6.50-7.40 (15H, m).

#### 【0175】実施例143

3, 5 - トランス - N - (2-フルオロベンジル) - 1 - (4-ビフェニルメチル) - 5 - (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 8 - クロロ - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4, 1 - ベンゾオキサゼピン - 3 - アセトアミド

(1) 2-アミノ-4-クロロ安息香酸 (3g) と N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.9g) を塩化メチレン (40ml)、N, N - ジメチルホルムアミド (4ml) に溶解し、室温で撹拌しながら、1-エチル - 3 - (3-ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミド・塩酸塩 (3.6g) とトリエチルアミン (1.4g) を加えた。90分間撹拌した後、減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル (100ml) と水 (100ml) を加えて振り混ぜた。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-メチル-N-メチルオキシ - 2 - アミノ - 4 - クロロベンズアミドの黄色油状物 (3.0g) が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.343 (3H, s), 3.571 (3H, s), 4.83 (1H, m), 6.67 (2H, m), 7.36 (1H, d, J=8.4Hz).

(2) N-メチル-N-メチルオキシ - 2 - アミノ - 4 - クロロベンズアミド (3.6g) と N-tert-ブトキシカルボニル - 3 - プロモベンジルアミン (5.5g) をテトラヒドロフラン (50ml) に溶解した溶液を、-78℃に冷却し、撹拌しながらn-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6モル/L, 60ml) を40分間で滴下した。反応液に水を加えて酢酸エチル (150ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-アミノ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル - 4 - クロロベンゾフェノンの黄色油状物 (2.3g) が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.456 (9H, s), 4.37 (2H, d, J=5.8Hz), 4.92 (1H, m), 6.197 (2H, br), 6.50-6.80 (2H, m), 7.30-7.60 (5H, m).

(3) 2-アミノ-3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル - 4 - クロロベンゾフェノン (2.3g) をメタノール (30ml) に溶解し、室温で撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム (0.5g) を加えた。30分間撹拌した後、減圧濃縮し、残渣に水 (100ml) と酢酸エチル (80ml) を加えて振り混ぜた。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から2-アミノ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 4 - クロロベンジルアルコールの無色結晶 (1.9g) が得られた。

融点: 88-89℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.463 (9H, s), 2.43 (1H, d, J=4.2Hz), 4.10 (2H, br), 4.30 (2H, d, J=6.4Hz), 4.83 (1H, m), 5.82 (1H, d, J=3.6Hz), 6.60-7.40 (7H, m).

(4) 2-アミノ-α-(3-tert-ブトキシカルボ

ニルアミノメチルフェニル) - 4-クロロベンジルアルコール (1.0 g) と 4-フェニルベンズアルデヒド

(0.55 g) をメタノール (20 ml) に溶解し酢酸

(0.2 g) を加えて室温で撹拌しながらシアノ水素化

ホウ素ナトリウム (0.21 g) を加えた。反応液を 6

0℃で40分間撹拌した後、濃縮し、酢酸エチル (50

ml) と水 (80 ml) を加えて抽出する。有機層を水洗い

し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、留去した。残留物を

シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-

(4-ビフェニルメチル) アミノ- $\alpha$ -(3-tert-ブ

トキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 4-クロロベ

ンジルアルコールの油状物 (1.1 g) が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.428(9H, s), 2.38(1H, d, J=3.8

Hz), 4.20-4.40(4H, m), 4.76(1H, m), 5.86(1H, d, J=3.6H

z), 6.60-7.70(16H, m)。

【0176】(5) 2-(4-ビフェニルメチル) ア

ミノ- $\alpha$ -(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル

フェニル) - 4-クロロベンジルアルコール (1.1

g) を酢酸エチル (15 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナ

トリウム (5 ml) を加えて室温で撹拌しながら塩化フマ

ル酸モノエチル (0.35 g) を滴下した。反応液を分離

し、有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥

後、留去した。残留物をエタノール (25 ml) に溶解

し、炭酸カリウム (0.8 g) を加えて 60℃で2時間

撹拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル (60 ml) と水

(100 ml) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無

水硫酸ナトリウムで乾燥後、留去した。残留物をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、1-(4-

ビフェニルメチル) - 5-(3-tert-ブトキシカル

ボニルアミノメチルフェニル) - 8-クロロ-2-オキ

ソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼ

ピン-3-酢酸エチルエステルの無色油状物 (0.7

g) が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.432(7.2H, s), 1.432(1.8H,

s), 2.70-3.30(2H, m), 4.0-4.40(5.4H, m), 4.48(4/5H, d

d, J=5.2Hz, 8.6Hz), 4.95(4/5H, d, J=14.6Hz), 5.348(4/

5, s), 5.46(4/5H, d, J=14.6Hz), 5.93(1/5H, s), 6.48(4/

5H, d, J=8.4Hz), 6.60-7.60(15.2H, m)。

(6) 1-(4-ビフェニルメチル) - 5-(3-tert-

ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 8-

クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4,

1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル

(0.65 g) をテトラヒドロフラン (5 ml) とメタノ

ール (20 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (5

ml) を加えて 60℃で40分間撹拌した。反応液を濃縮

し、5%硫酸水素カリウムで中和後、酢酸エチル (30

ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウ

ムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィーで精製し、1-(4-ビフェニルメチ

ル) - 5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチ

10

20

30

40

50

ルフェニル) - 8-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-  
テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸  
の非結晶性固体 (0.45 g) が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.423(9H, s), 2.80-3.40(2H,

m), 3.83(1/3H, d, J=15.2Hz), 4.10-4.70(10/3H, m), 4.9

5(1/3H, d, J=14.6Hz), 5.416(2/3H, s), 5.47(2/3H, d, J=1

4.6Hz), 5.947(1/3H, s), 6.49(2/3H, d, J=8Hz), 6.80-7.

70(15 1/3H, m)。

(7) 1-(4-ビフェニルメチル) - 5-(3-tert-

ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 8-

クロロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 (0.3

g) と 2-フルオロベンジルアミン (70 mg) を N, N-

ジメチルホルムアミド (8 ml) に溶解し、0℃で撹拌

しながらシアノりん酸ジエチル (0.1 g) とトリエチ

ルアミン (80 mg) を加えた。反応液を室温で20分間

撹拌した後、水 (50 ml) と酢酸エチル (80 ml) を加

えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウム

で乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィーで分離精製し、N-(2-フルオロベンジ

ル) - 1-(4-ビフェニルメチル) - 5-(3-tert-

ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 8-ク

ロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-

ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミドの非結晶性固

体 (0.35 g) が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.416(3H, s), 1.428(6H, s), 2.

60-3.20(2H, m), 3.87(1/3H, d, J=16.0Hz), 4.0-4.78(6 1

/3H, m), 4.88(2/3H, d, J=14.6Hz), 5.366(1/3H, s), 5.48

(2/3H, d, J=14.6Hz), 5.943(1/3H, s), 6.20-6.40(1H, m),

6.47(2/3H, d, J=8.4Hz), 6.90-7.70(19 1/3H, m)。

【0177】実施例 144

N-(2-フルオロベンジル) - 5-(3-アミノメチ

ルフェニル) - 1-(4-ビフェニルメチル) - 8-ク

ロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-

ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

N-(2-フルオロベンジル) - 1-(4-ビフェニル

メチル) - 5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ

メチルフェニル) - 8-クロロ-2-オキソ-1, 2,

3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-

アセトアミド (0.35 g) を酢酸エチル (3 ml) に

溶解し、4 規定塩酸 (酢酸エチル溶液, 3 ml) を加えて

室温で90分間撹拌した。反応液を濃縮し、残留物から標

題化合物の非結晶性固体 (0.24 g) が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.60-3.20(2H, m), 3.75(2H, b

r), 3.87(1/3H, d, J=15.8Hz), 4.30-4.80(3 1/3H, m), 4.

86(2/3H, d, J=14.8Hz), 5.380(2/3H, s), 5.52(2/3H, d, J=

14.8Hz), 5.958(1/3H, s), 6.48(2/3H, d, J=8.2Hz), 6.80

-7.70(19 1/3H, m)。

【0178】実施例 145

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル) - 5

-[4-[1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-1

ーメチル) エチル] フェニル] -1-(4-ビフェニルメチル) -7-クロロ-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) 金属マグネシウム (2.3 g) とヨウ化メチル (1.5 g) から調製したグリニャール試薬 (エチルエーテル 100 ml 溶液) に、3-プロモ安息香酸エチルエステル (10 g) を滴下した。反応液を 1 時間加熱還流後、氷冷下に飽和塩化アンモニウムを加えて分解し、有機層を分離した。水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物 (3 g) をトルエン (20 ml) に溶解し、トリメチルシリルアジド (1.6 g) を加えて室温で撹拌しながら、3-フッ化ホウ素エチルエーテル

(2.4 g) を 10 分間で滴下した。反応液を室温で 24 時間撹拌した後、水を加えて有機層を分離した。水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から 1-[ (1-アジド-1-メチル) エチル] -4-プロモベンゼンの黄色油状物 (3.1 g) が得られた。NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.615 (6H, s), 7.25-7.55 (4H, m).

(2) ラネーニッケル (1.5 g) をエタノール (150 ml) に懸濁し、室温で撹拌しながら、1-[ (1-アジド-1-メチル) エチル] -4-プロモベンゼン

(7.0 g) を滴下した。反応液を濾過し、濾液を濃縮し、残留物に 1 規定塩酸 (50 ml) とヘキサン (50 ml) 及びエーテル (30 ml) を加えて抽出した。水層を分離し、1 規定水酸化ナトリウムを加えてアルカリ性として、酢酸エチル (150 ml) で抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をテトラヒドロフラン (80 ml) に溶解し、二炭酸-ジ-tert-ブチル (6.5 g) を加えて室温で 2 時間撹拌した。反応液を濃縮し、残留物を酢酸エチルで抽出し、水洗い後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物から 1-[ (1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル) エチル] -4-プロモベンゼンの無色結晶 (6.7 g) が得られた。

融点: 89-90°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.37 (9H, br), 1.591 (6H, s), 4.92 (1H, m), 7.20-7.60 (4H, m).

(3) N-メチル-N-メチルオキシ-2-アミノ-5-クロロベンズアミド (0.74 g) と (2) で得た化合物 (1.0 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を -80°C 以下に冷却し、撹拌しながら n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 モル/l) (10 ml) を 30 分間で滴下した。反応液に水を加えて分解し、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、2-アミノ-4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル) エチル-5-クロロベンゾフェノンの淡黄色結晶

(0.35 g) が得られた。

融点: 165-166°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44 (9H, br), 4.98 (1H, br), 6.005 (2H, br), 6.71 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.20-7.70 (6H, m).

【0179】 (4) (3) で得られた化合物 (0.6 g) のメタノール (20 ml) 溶液を室温で撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム (0.1 g) を加えた。反応液に酢酸エチル (50 ml) を加えて希釈し、水洗い後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-アミノ-α-[4-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル) エチル] フェニル] -5-クロロベンジルアルコール (0.5 g) が無色結晶として得られた。

融点: 124-125°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.37 (9H, br), 1.617 (6H, s), 2.55 (1H, m), 3.95 (2H, m), 4.93 (1H, br), 5.771 (1H, s), 6.59 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.0-7.50 (6H, m).

(5) (4) で得られた化合物 (0.4 g) と 4-ビフェニルカルボキシアリド (0.22 g)、及び酢酸 (0.08 g) をメタノール (10 ml) に溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.1 g) を加えて、60°C で 40 分間撹拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル (50 ml) と水 (80 ml) を加えて抽出し、有機層を水洗い後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(4-ビフェニルメチルアミノ)-α-[4-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル) エチル] フェニル] -5-クロロベンジルアルコールの油状物 (0.55 g) が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.35 (9H, br), 1.639 (6H, s), 4.313 (2H, s), 4.93 (1H, m), 5.85 (1H, br), 6.56 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.0-7.70 (15H, m).

(6) (5) で得られた化合物 (0.55 g) の酢酸エチル (15 ml) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム (5 ml) を加えて室温で撹拌しながら、塩化フマル酸モノエチルエステル (0.24 g) の酢酸エチル (1 ml) 溶液を滴下した。反応液を 20 分間撹拌した後、分離し、有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をエタノール (15 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.4 g) を加えて 60°C で 2 時間撹拌した。酢酸エチル (50 ml) を加えて水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、無色油状物の 3, 5-トランス-5-[4-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル) エチル] フェニル] -1-(4-ビフェニルメチル) -7-クロロ-2-オキシ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (0.35 g) が得られた。

159

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.255 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.349 (9H, br), 1.608 (6H, s), 2.77 (1H, dd, J=5.4, 16.6 Hz), 3.13 (1H, dd, J=8.2, 16.6 Hz), 4.16 (2H, q, J=7.2), 4.51 (1H, dd, J=5.4, 8.4 Hz), 4.70-5.0 (2H, m), 5.34-5.55 (2H, m), 6.59 (1H, s), 7.0-7.70 (15H, m).

【0180】(7) (6) で得られた、3,5-トランス-5-[4-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (0.35 g) をテトラヒドロフラン (3ml) とメタノール (10ml) に溶解し、1規定水酸化ナトリウム (3ml) を加えて、60℃で40分間撹拌した。反応液を濃縮し、5%硫酸水素カリウム水溶液で中和し、酢酸エチル (50ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。20 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3,5-トランス-5-[4-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸の非結晶性固体 (0.14 g) が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30 (9H, br), 1.599 (6H, s), 2.70-3.10 (1H, m), 3.16 (1H, dd, J=8.4, 16.0 Hz), 4.47 (1H, m), 4.80-5.10 (1H, m), 5.30-5.60 (2H, m), 6.598 (1H, s), 7.0-7.70 (15H, m).

(8) (7) で得られた、3,5-トランス-5-[4-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 (0.14 g) と2-フルオロベンジルアミン (32mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し、0℃で撹拌しながら、シアノリン酸ジエチル (80mg) とトリエチルアミン (0.06 g) を加えた。反応液を室温で30分間撹拌した後、氷水と酢酸エチル (30ml) を加えて抽出する。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[4-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミドの無色油状物 (80mg) が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.342 (9H, br), 1.604 (6H, s), 2.73 (1H, 50

160

dd, J=6.0, 14.4 Hz), 2.93 (1H, dd, J=7.0, 14.4 Hz), 4.35-5.0 (5H, m), 5.380 (1H, s), 5.50 (1H, d, J=14.4 Hz), 6.261 (1H, t, J=6.0 Hz), 6.562 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.90-7.65 (19H, m).

#### 【0181】実施例 146

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[4-[(1-アミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・1塩酸塩

実施例 145 で得られた化合物 (80mg) の4規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (2ml) 溶液を室温で2時間撹拌した。反応液を留去し、残留物から標題化合物 (70mg) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.489 (6H, s), 2.73 (1H, dd, J=6.2, 14.5 Hz), 2.93 (1H, dd, J=7.2 Hz, 14.5 Hz), 4.35-4.63 (3H, m), 4.84 (1H, d, J=14.8 Hz), 5.379 (1H, s), 5.49 (1H, d, J=14.8 Hz), 6.35 (1H, m), 6.566 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.95-7.62 (19H, m).

#### 【0182】実施例 147

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) 実施例 92 で得られた、2-アミノ-α-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-5-クロロベンジルアルコール (1.0 g) と4-ベンジルオキシベンズアルデヒド (0.6 g) のメタノール (20ml) 溶液に酢酸 (0.18 g) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.2 g) を加えて60℃で30分間撹拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル (50ml) と水 (60ml) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(4-ベンジルオキシベンジルアミノ)-α-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-5-クロロベンジルアルコール (1.3 g) が無色油状物として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.356 (9H, br), 1.562 (6H, s), 4.187 (2H, s), 4.90 (1H, m), 5.04 (2H, s), 5.807 (1H, s), 6.53 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.83-7.50 (15H, m).

(2) (1) で得られた化合物 (1.3 g) の酢酸エチルエステル (25ml) 溶液と1規定水酸化ナトリウム (10ml) を室温で撹拌しながら塩化フマル酸モノエチルエステル (0.38 g) を加えた。反応液を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をエタノール (20ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.8 g) を加えて60℃で2時間撹拌した。反応液を酢酸エ

161

チルエステル (50ml) で希釈し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、3,5-シス-1-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (0.21g) (A) と 3,5-トランス-1-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (1.02g)

(B) がそれぞれ無色油状物として得られた。

シス体 (A)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.240(3H, t, J=7.2Hz), 1.363(9H, br), 2.89(1H, dd, J=5.8, 16.7Hz), 3.23(1H, dd, J=7.8, 16.7Hz), 3.53(1H, d, J=15.6Hz), 4.05-4.20(2H, m), 5.015(2H, s), 6.70-7.50(16H, m).

トランス体 (B)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.247(3H, t, J=7.2Hz), 1.315(9H, br), 2.73(1H, dd, J=5.6, 16.5Hz), 3.12(1H, dd, J=8.6, 16.5Hz), 4.15(2H, q, J=7.2Hz), 4.43(1H, dd, J=5.4, 8.6Hz), 4.67(1H, d, J=13.8Hz), 5.0(1H, m), 5.057(2H, d, J=1.4Hz), 5.248(1H, s), 5.52(1H, d, J=13.8Hz), 6.539(1H, s), 6.9-7.5(15H, m).

【0183】(3) (2) で得られたトランス体

(B) (1.02g) をテトラヒドロフラン (5ml) とメタノール (10ml) に溶解し、1規定水酸化ナトリウム (8ml) を加えて、60℃で40分間攪拌した。反応液を濃縮し、5%硫酸水素カリウム水溶液で中和し、酢酸エチルエステル (50ml) で抽出し、水洗い後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3,5-トランス-1-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 (0.55g) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.24(9H, m), 2.70-3.20(2H, m), 1.509(3H, s), 1.586(3H, s), 4.42(1H, m), 4.70(1H, d, J=13.0Hz), 5.05(2H, s), 5.31(1H, m), 5.50(1H, d, J=13.0Hz), 6.51(1H, br), 6.80-7.50(15H, m).

(4) (3) で得られた化合物 (0.5g) と 2-フ

162

ルオロベンジルアミン (0.12g) を N,N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、0℃で攪拌しながら、シアノリン酸ジエチル (0.15g) とトリエチルアミン (0.11g) を加えた。反応液を室温で20分間攪拌した後、水 (50ml) 中に加えて酢酸エチル (60ml) で抽出した。有機層を5%硫酸水素カリウムで洗浄後、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物である 3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-[1-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]フェニル]-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.49g) が無色結晶として得られた。

融点: 120-121℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.29(9H, br), 1.573(3H, s), 1.598(3H, s), 2.68(1H, dd, J=6.0, 14.4Hz), 2.93(1H, dd, J=7.0, 14.4Hz), 4.35-4.70(4H, m), 5.045(2H, d, J=2.2Hz), 5.222(1H, s), 5.51(1H, d, J=14.8Hz), 6.29(1H, m), 6.53(1H, d, J=2.0Hz), 6.80-7.50(19H, m).

【0184】実施例 148

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[1-(1-アミノ)エチル]フェニル]-1-(4-ベンジルオキシベンジル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 147 で得られた化合物 (80mg) を 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (3ml) を加えて室温で90分間攪拌した。反応液を留去し、残留物から標題化合物 (48mg) が非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.479(3H, s), 1.500(3H, s), 2.72(1H, dd, J=6.0, 14.5Hz), 2.93(1H, dd, J=7.2, 14.5Hz), 4.35-4.60(3H, m), 4.734(1H, d, J=14.6Hz), 5.013(2H, s), 5.358(1H, s), 5.378(1H, d, J=14.6Hz), 6.444(1H, m), 6.513(1H, d, J=2.0Hz), 6.85-7.60(19H, m).

【0185】実施例 149

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-7-クロロ-1-(4-ヒドロキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例 147 で得られた化合物 (0.35g) を酢酸エチル (12ml) とメタノール (2ml) に溶解し 10%パラジウム炭素 (50mg) を加えて水素雰囲気下に室温で2時間攪拌した。反応液を濾過し、溶媒を留去した。残

163

留物を酢酸エチル (60ml) で抽出し、有機層を水洗い後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物から標題化合物 (0.3g) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.075 (9H, br), 1.434 (3H, s), 1.557 (3H, s), 2.67 (1H, dd, J=6.4, 14.4Hz), 2.88 (1H, dd, J=6.8, 14.4Hz), 4.30-4.90 (5H, m), 5.196 (1H, s), 5.88 (1H, m), 6.10-6.30 (2H, m), 6.430 (1H, s), 6.65-7.50 (12H, m), 8.52 (1H, m).

#### 【0186】実施例 150

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-[(1-アミノ)エチル]フェニル]-7-クロロ-1-(4-ヒドロキシベンジル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 149 で得られた化合物 (0.25g) に 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (4ml) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液を留去し、残留物から標題化合物 (0.23g) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.482 (6H, s), 2.70-2.95 (2H, m), 4.20-4.80 (5H, m), 5.613 (1H, d, J=13.6Hz), 6.41 (1H, d, J=2.2Hz), 6.35-7.45 (14H, m).

#### 【0187】実施例 151

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-[2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェニル]-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-2-ブロモフェネチルアミン (1.2g) と N-メチル-N-メチルオキシ-2-アミノ-5-クロロベンズアミド (0.85g) をテトラヒドロフラン (30ml) に溶解し、-78℃に冷却し、攪拌しながら n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6mol/L) (12ml) を 30 分間で滴下した。反応液に水 (50ml) を加えて酢酸エチル (60ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-アミノ-2'-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-5-クロロ-ベンゾフェノンの黄色油状物 (0.7g) が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.407 (9H, s), 2.777 (2H, t, J=7Hz), 3.25-3.50 (2H, m), 4.93 (1H, m), 6.41 (2H, br), 6.68 (1H, d, J=8.8Hz), 7.10-7.50 (6H, m).

(2) (1) で得られた化合物 (0.7g) をメタノール (20ml) に溶解し、室温で攪拌しながら水素化ホ

164

ウ素ナトリウム (0.2g) を加えた。反応液を 20 分間攪拌した後、水 (50ml) で希釈し、酢酸エチル (60ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から 2-アミノ-α-[2'-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェニル]-5-クロロベンジルアルコールの黄色針状晶 (0.54g) が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.342 (9H, s), 2.60-3.50 (4H, m), 4.75 (1H, m), 6.08 (1H, d, J=3.4Hz), 6.62 (1H, d, J=8.6Hz), 7.00-7.40 (6H, m).

(3) (2) で得られた化合物 (0.3g) と 4-フェニルベンズアルデヒド (0.16g) をメタノール (12ml) に溶解し、酢酸 (0.06g) を加えて室温で攪拌しながらシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.07g) を加えた。反応液を 60℃で 40 分間攪拌した後、水 (40ml) で希釈し、酢酸エチル (60ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(4-ビフェニルメチル)-α-[2'-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェニル]-5-クロロベンジルアルコール (0.4g) が無色油状物として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.316 (9H, s), 2.60-3.50 (4H, m), 4.35 (2H, br), 6.10 (1H, br), 6.58 (1H, d, J=8.6Hz), 7.00-7.70 (15H, m).

【0188】(3) で得られた化合物 (0.4g) を酢酸エチル (18ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (8ml) を加えて室温で攪拌しながら塩化フマル酸モノエチルエステル (0.13g) の酢酸エチル (1ml) 溶液を滴下した。反応液を 20 分間攪拌した後、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をエタノール (20ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.3g) を加えて 60℃で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (60ml) で希釈し、水洗い後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3, 5-トランス-1-(4-ビフェニルメチル)-5-[2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェニル]-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステルの無色油状物 (0.45g) が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.262 (3H, t, J=7.2Hz), 1.370 (9H, s), 2.00-2.20 (2H, m), 2.70-3.05 (3H, m), 3.14 (1H, dd, J=7.4, 16.7Hz), 4.00-4.30 (2H, m), 4.55 (1H, dd, J=5.8, 7.3Hz), 4.94 (1H, d, J=15.2Hz), 5.713 (1H, s), 7.10-7.70 (15H, m).

(5) (4) で得られた化合物 (0.45g) をテトラヒドロフラン (5ml) とメタノール (15ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (5ml) を加えて 60℃で 50 分間攪拌した。反応液を水 (40ml) で希釈し、5

165

%硫酸水素カリウム水溶液で中和し、酢酸エチル (60 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3, 5-トランス-1-(4-ビフェニルメチル)-5-[2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェニル]-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸の無色非結晶性固体 (0.21 g) が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.384(9H, s), 2.00-2.40(2H, m), 2.70-3.20(4H, m), 4.32(1H, m), 4.539(1H, t, J=6.6 Hz), 4.93(1H, d, J=15Hz), 5.56(1H, d, J=15Hz), 5.67(1H, br), 6.548(1H, s), 7.10-7.80(15H, m).

(6) (5) で得られた化合物 (0.15 g) と 2-フルオロベンジルアミン (35 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (6 ml) に溶解し、0℃で撹拌しながら、シアノリン酸ジエチル (50 mg) 及びトリエチルアミン (38 mg) を加えた。反応液を室温で 20 分間撹拌した後、水 (30 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物である 3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-[2-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェニル]-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.16 g) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.362 (9H, s), 2.00-2.30 (2H, m), 2.60-3.10 (4H, m), 4.32 (1H, m), 4.501 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.92 (1H, d, J=15.6 Hz), 5.55 (1H, d, J=15.6 Hz), 5.68 (1H, s), 6.26 (1H, m), 6.515 (1H, s), 7.00-7.70 (19H, m).

#### 【0189】実施例 152

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[2-(2-アミノエチル)フェニル]-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例 151 で得られた化合物 (0.12 g) の酢酸エチル (2 ml) 溶液に、4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (2 ml) を加えて室温で 2 時間撹拌した。反応液を留去し、残留物から標題化合物 (92 mg) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.95(2H, m), 2.35(2H, m), 2.74(1H, dd, J=6.2, 14.6Hz), 2.95(1H, dd, J=6.8, 14.6Hz), 4.35-4.62(3H, m), 4.73(1H, d, J=14.6Hz), 5.717(1H, d, J

166

=14.6Hz), 5.700(1H, s), 6.37(1H, m), 6.488(1H, s), 6.90-7.70(19H, m).

#### 【0190】実施例 153

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(N-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル-メチル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) 実施例 1 (2) で得られた、2-アミノ-5-クロロ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)ベンジルアルコール (1.0 g) と N-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-カルボキサアルデヒド (0.82 g) をメタノール (20 ml) に溶解し、酢酸 (0.2 g) を加えて、室温で撹拌しながらシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.2 g) を添加した。反応液を 60℃で 30 分間撹拌した後、濃縮し、水 (40 ml) を加えて酢酸エチル (60 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(N-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル-メチル)アミノ-5-クロロ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)ベンジルアルコール (1.5 g) が無色油状物として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.446(9H, s), 1.30-2.00(4H, m), 2.50-3.00(7H, m), 4.30(2H, m), 5.12(2H, s), 5.76(1H, s), 7.00-7.50(12H, m).

(2) (1) で得られた化合物 (1.5 g) を酢酸エチル (20 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (10 ml) を加えて室温で撹拌しながら、塩化フマル酸モノエチルエステル (0.45 g) の酢酸エチル (1 ml) 溶液を滴下した。反応液を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をエタノール (20 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.8 g) を加えて 60℃で 2 時間撹拌した。反応液を酢酸エチル (80 ml) で希釈し、水洗い後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、3, 5-トランス-1-(N-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル-メチル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステルの無色油状物 (0.9 g) が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.00-2.20(8H, m), 1.438(9H, s), 2.60-2.90(3H, m), 3.08(1H, dd, J=8.2, 16.0Hz), 3.50-3.70(1H, m), 4.00-4.50(7H, m), 5.107(2H, s), 5.777(1H, s), 6.60(1H, d, J=2.4Hz), 7.10-7.50(11H, m).

(3) (2) で得られた化合物 (1.3 g) のテトラヒドロフラン (5 ml) 及びメタノール (10 ml) 溶液に



1 規定水酸化ナトリウム (5 ml) を加えて 60℃ で 40 分間撹拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、5% 硫酸水素カリウムで中和し、酢酸エチル (60 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、留去した。残留物を N, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) に溶解し、2-フルオロベンジルアミン (0.22 g) を加えて、0℃ で撹拌しながら、シアノリン酸ジエチル (0.33 g) 及びトリエチルアミン (0.21 g) を加えた。室温で 30 分間撹拌した後、水 (40 ml) を加えて酢酸エチル (60 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物である 3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(N-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル-メチル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.46 g) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.10-2.10 (5H, m), 1.433 (9H, s), 2.60-3.00 (4H, m), 3.55 (1H, m), 4.00-4.60 (8H, m), 5.107 (2H, s), 5.756 (1H, s), 6.23 (1H, m), 6.58 (1H, m), 6.90-7.50 (15H, m).

#### 【0191】実施例 154

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(N-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル-メチル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 153 で得られた化合物 (0.1 g) の酢酸エチル (2 ml) 溶液に、4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (1 ml) を加えて室温で 2 時間撹拌した。反応液を留去すると残留物から標題化合物 (60 mg) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.00-2.20 (5H, m), 2.60-3.00 (4H, m), 3.55 (1H, m), 3.887 (2H, s), 4.05-4.60 (6H, m), 5.109 (2H, s), 5.768 (1H, s), 6.37 (1H, m), 6.60 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.80-7.50 (15H, m).

#### 【0192】実施例 155

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(3-ベンジルオキシベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) 実施例 1 (2) で得られた、2-アミノ-5-クロロ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) ベンジルアルコール (0.6 g) と 3-ベンジルオキシベンズアルデヒド (0.38 g) をメタノール (15 ml) に溶解し、酢酸 (0.12 g) を加え

て室温で撹拌しながら、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.13 g) を添加した。反応液を 60℃ で 1 時間撹拌した後、水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (80 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(3-ベンジルオキシベンジル)-5-クロロ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) ベンジルアルコール (0.9 g) が無色油状物として得られた。

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.432 (9H, s), 4.15-4.32 (3H, m), 4.996 (2H, s), 5.790 (1H, s), 6.489 ((1H, d, J=8.6 Hz), 6.68-7.50 (15H, m).

(2) (1) で得られた化合物 (0.9 g) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム (10 ml) を加えて室温で撹拌しながら、塩化フマル酸モノエチルエステル (0.27 g) を加えた。20 分間撹拌した後、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をエタノール (20 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.6 g) を加えて 60℃ で 1.5 時間撹拌した。

20 反応液に酢酸エチル (60 ml) を加えて希釈し、水洗い後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3, 5-トランス-1-(3-ベンジルオキシベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (0.62 g) が無色油状物として得られた。

30 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.261 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.457 (9H, s), 2.77 (1H, dd, J=5.2, 16.8 Hz), 3.16 (1H, d, J=8.6, 16.8 Hz), 4.13 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.49 (1H, dd, J=5.2, 8.6 Hz), 4.73-4.87 (1H, m), 4.986 (1H, d, J=15.2 Hz), 5.038 (2H, s), 5.261 (1H, d, J=15.2 Hz), 5.470 (1H, s), 6.517 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.82-7.46 (15H, m).

(3) (2) で得られた化合物 (0.6 g) をテトラヒドロフラン (5 ml) とメタノール (10 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (4 ml) を加えて 60℃ で 1 時間撹拌した。反応液を濃縮し、水 (50 ml) を加えて希釈し、5% 硫酸水素カリウムで中和し、酢酸エチル

40 (60 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物を N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、2-フルオロベンジルアミン (0.11 g) を加えて 0℃ で撹拌しながら、シアノリン酸ジエチル (0.15 g) 及びトリエチルアミン (0.1 g) を加えた。反応液を室温で 20 分間撹拌した後、水 (50 ml) を加えて酢酸エステル (60 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、標題化合物である 3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(3-ベンジ

169

ルオキシベンジル) - 5 - (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.47 g) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.450(9H, s), 2.82(1H, dd, J=5.6, 14.5Hz), 2.95(1H, dd, J=7.4, 14.5Hz), 4.254(2H, d, J=6.2Hz), 4.33-4.60(3H, m), 4.80(1H, m), 4.884(1H, d, J=14.8Hz), 5.011(2H, s), 5.317(1H, d, J=14.8Hz), 5.438(1H, s), 6.244(1H, m), 6.498(1H, d, J=2.2Hz), 6.78-7.40(19H, m).

#### 【0193】実施例 156

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル) - 5 - (3-アミノメチルフェニル) - 1 - (3-ベンジルオキシベンジル) - 7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 155 で得られた化合物 (80 mg) に 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (3 ml) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液を留去すると残留物から標題化合物 (63 mg) が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.73(1H, dd, J=5.8, 14.5Hz), 2.96(1H, dd, J=7.4, 14.5Hz), 3.65-3.95(2H, m), 4.839(1H, d, J=15.0Hz), 5.002(2H, s), 5.301(1H, d, J=15.0Hz), 5.472(1H, s), 6.408(1H, t, J=6.0Hz), 6.515(1H, d, J=2.2Hz), 6.75-7.40(18H, m).

#### 【0194】実施例 157

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル) - 5 - (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-1 - (3-ヒドロキシベンジル) - 2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例 155 で得られた 3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル) - 1 - (3-ベンジルオキシベンジル) - 5 - (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.35 g) を酢酸エチル (10 ml) とメタノール (3 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50 mg) を加えて水素雰囲気下に 1.5 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を酢酸エチル (50 ml) に溶解し、水洗い後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物から標題化合物 (0.29 g) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.438(9H, s), 2.67(1H, dd, J=6.0, 14.6Hz), 2.89(1H, dd, J=7.6, 14.6Hz), 4.15-4.62(5H, m), 4.62-5.75(3H, m), 6.315(1H, m), 6.471(1H, br), 6.53-7.45(14H, m).

#### 【0195】実施例 158

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル) - 5

170

- (3-アミノメチルフェニル) - 7-クロロ-1 - (3-ヒドロキシベンジル) - 2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 157 で得られた化合物 (0.24 g) に 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (2 ml) を加えて室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物から標題化合物 (0.17 g) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.66(1H, dd, J=6.2, 14.6Hz), 2.87(1H, dd, J=7.2, 14.6Hz), 3.45-3.95(4H, m), 4.28-4.58(3H, m), 4.643(1H, d, J=14.4Hz), 5.336(1H, s), 5.416(1H, d, J=14.4Hz), 6.395(1H, m), 6.512(1H, d, J=1.2Hz), 6.64-7.42(14H, m).

#### 【0196】実施例 159

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル) - 5 - (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-1 - [2 - (4-ヒドロキシフェニル) エチル] - 2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) 実施例 1 (2) で得られた 2-アミノ-5-クロロ-α - (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) ベンジルアルコール (0.5 g) と 4-ベンジルオキシフェニルアセトアルデヒド (0.4 g) をメタノール (15 ml) に溶解し、酢酸 (0.1 g) 次いでシアノ水素化ナトリウム (0.11 g) を加えて 60℃ で 40 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (60 ml) で希釈し、水洗い後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から 2 - [2 - (4-ベンジルオキシフェニル) エチル] アミノ-α - (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 5-クロロ-ベンジルアルコール (0.45 g) が無色油状物として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.443(9H, s), 2.70-2.85(2H, m), 3.20-3.40(2H, m), 4.20-4.40(2H, m), 4.7-4.90(1H, m), 5.053(2H, s), 5.662(1H, s), 6.61(1H, d, J=8.4Hz), 6.85-7.55(15H, m).

(2) (1) で得られた化合物 (0.45 g) を酢酸エチル (20 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (10 ml) を加えて室温で攪拌しながら塩化フマル酸モノエチルエステル (0.13 g) の酢酸エチル (1 ml) 溶液を滴下した。反応液を 20 分間攪拌した後、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた油状物をエタノール (15 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.3 g) を加えて 60℃ で 1.5 時間攪拌した。酢酸エチル (50 ml) で希釈し、水洗い後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3, 5-トランス-1 - [2 - (4-ベンジルオキシフェニル) エチル] - 5

171

— (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) — 7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (0.3 g) が無色油状物として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.247 (3H, t, J=7.2Hz), 1.437 (9H, s), 2.65-3.15 (4H, m), 3.75-4.00 (1H, m), 4.13 (2H, q, J=7.2Hz), 4.28 (2H, br), 4.37 (1H, dd, J=5.6, 7.6Hz), 4.55-4.75 (1H, m), 4.95 (1H, m), 5.019 (2H, s), 5.305 (1H, s), 6.512 (1H, d, J=2.4Hz), 6.85-7.50 (15H, m).

【0197】 (3) (2) で得られた化合物 (0.3 g) をテトラヒドロフラン (3ml) とメタノール (8ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (2ml) を加えて 60℃ で 40 分間攪拌した。反応液を濃縮し、5% 硫酸水素カリウムで中和し、酢酸エチル (50ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を N, N-ジメチルホルムアミド (6ml) に溶解し、2-フルオロベンジルアミン (40mg) を加えて 0℃ で攪拌しながら、シアノリン酸ジエチル (55mg) とトリエチルアミン (50mg) を加えた。反応液を室温で 30 分間攪拌した後、水に加えて酢酸エチル (60ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) -1- [2- (4-ベンジルオキシフェニル) エチル] -5- (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) -7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.26 g) が無色油状物として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.43 (9H, s), 2.62-3.05 (4H, m), 2.85-3.98 (1H, m), 4.27 (2H, d, J=6.0Hz), 4.36-4.75 (4H, m), 4.85-5.00 (1H, m), 5.018 (2H, s), 5.286 (1H, s), 6.297 (1H, m), 6.50 (1H, d, J=2.4Hz), 6.85-7.55 (19H, m).

(4) (3) で得られた化合物 (0.26 g) を酢酸エチル (10ml) とメタノール (5ml) に溶解し、10% パラジウム炭素 (30mg) を加えて水素雰囲気下に 2 時間攪拌した。反応液を濾過し、濃縮した。残留物を酢酸エチル (30ml) に溶解し、水洗い後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去すると標題化合物である 3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) -5- (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) -7-クロロ-1- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] -2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.19 g) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.436 (9H, s), 2.55-3.28 (4H, m), 3.75-4.02 (1H, m), 4.15-4.60 (5H, m), 4.75-5.20 (3H, m), 6.39 (1H, d, J=2.2Hz), 6.55-7.45 (14H, m).

【0198】 実施例 160

3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) -5

172

— (3-アミノメチルフェニル) -7-クロロ-1- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] -2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 159 で得られた化合物 (0.19 g) に 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (3ml) を加えて室温で 50 分間攪拌した。反応液を留去し、残留物から標題化合物 (0.13 g) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.55-3.30 (4H, m), 3.70-4.60 (6H, m), 4.639 (1H, s), 4.86-5.05 (1H, m), 6.44 (1H, d, J=2.6Hz), 6.42-6.75 (14H, m).

【0199】 実施例 161

3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) -5- (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) -7-クロロ-1- (4-メトキシベンジル) -2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例 101 で得られた、3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) -5- (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) -7-クロロ-1- (4-ヒドロキシベンジル) -2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.12 g)、ヨウ化メチル (0.15 g)、炭酸カリウム (0.1 g) と N, N-ジメチルホルムアミド (4ml) の混合液を 60℃ で 2.5 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチル (40ml) で抽出した。有機層を 5% 硫酸水素カリウム水溶液で洗浄後、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物から表題化合物 (0.105 g) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.445 (9H, s), 2.71 (1H, dd, J=6.2, 14.6Hz), 2.93 (1H, dd, J=7.4, 14.6Hz), 3.792 (3H, s), 4.22-4.63 (5H, m), 4.699 (1H, d, J=14.4Hz), 4.76-4.95 (1H, m), 5.300 (1H, s), 5.435 (1H, d, J=14.4Hz), 6.18-6.33 (1H, m), 6.476 (1H, d, J=2.2Hz), 6.78-7.45 (14H, m).

【0200】 実施例 162

3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) -5- (3-アミノメチルフェニル) -7-クロロ-1- (4-メトキシベンジル) -2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 161 で得られた化合物 (70mg) を 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (2ml) に溶解し、室温で 40 分間攪拌した。反応液を留去すると残留物から表題化合物 (65mg) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.73 (1H, dd, J=6.0, 14.4Hz), 2.93 (1H, dd, J=7.2, 14.4Hz), 3.781 (3H, s), 3.831 (2H, br), 4.36-4.62 (3H, m), 4.678 (1H, d, J=14.4Hz), 5.307 (1H, s), 5.445 (1H, d, J=14.4Hz), 6.44 (1H, m), 6.482 (1H, d, J=2.2Hz), 6.78-7.42 (14H, m).

## 【0201】実施例 163

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-[1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-7-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) 実施例 92 で得られた、2-アミノ- $\alpha$ -[3'-[ (1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル) エチル] フェニル]-5-クロロベンジルアルコール (2.0 g)、4-メトキシベンズアルデヒド (0.8 g)、及び酢酸 (0.37 g) をメタノール (30 ml) に溶解し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.38 g) を加えて 60℃ で 1.5 時間撹拌した。反応液を濃縮し、水を加えて酢酸エチル (80 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から、2-(4-メトキシベンジル)アミノ- $\alpha$ -[3'-[ (1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル) エチル] フェニル]-5-クロロベンジルアルコール (2.6 g) が黄色油状物として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.35 (9H, br), 1.577 (6H, s), 3.784 (3H, s), 4.183 (2H, s), 5.798 (1H, s), 6.5-7.5 (11H, m).

(2) (1) で得られた化合物 (2.6 g) を酢酸エチル (50 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (15 ml) を加えて室温で撹拌しながら、塩化フマル酸モノエチルエステル (0.85 g) を滴下した。10 分間撹拌した後、有機層を分離し、水洗い後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をエタノール (50 ml) に溶解し、炭酸カリウム (2.0 g) を加えて 70℃ で 2 時間撹拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル (80 ml) に溶解して、水洗い後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物から 3, 5-シス及び 3, 5-トランス-5-[3-[1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル) エチル] フェニル]-7-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (2.9 g) が油状物として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.260 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.0-1.45 (9H, m), 1.584 (4H, s), 1.619 (2H, s), 2.65-3.32 (2H, m), 3.795 (2H, s), 3.815 (1H, s), 4.14 (2H, dq), 4.43 (2/3H, dd, J=5.6, 8.3 Hz), 5.18 (2/3H, s), 5.534 (2/3H, d, J=14.2 Hz), 5.885 (1/3H, s), 6.75-7.50 (10 1/3H, m).

【0202】(3) (2) で得られた化合物 (2.9 g) をテトラヒドロフラン (20 ml) とメタノール (30 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (10 ml) を加えて 60℃ で 40 分間撹拌した。反応液を濃縮し、5 % 硫酸水素カリウムで中和後、酢酸エチル (60 ml) で

抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3, 5-トランス-5-[3-[1-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) エチル] フェニル]-7-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 (0.85 g) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.05-1.40 (9H, m), 1.509 (3H, s), 1.601 (3H, s), 2.75-3.30 (2H, m), 3.790 (3H, s), 4.30-4.80 (3H, m), 5.0-5.60 (2H, m), 6.509 (1H, s), 6.70-7.40 (1H, m).

(4) (3) で得られた化合物 (1.5 g) と 2-フルオロベンジルアミン (0.37 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、0℃ で撹拌しながら、シアノリン酸ジエチル (0.5 g) を加え、ついでトリエチルアミン (0.35 g) を加えた。反応液を室温で 30 分間撹拌した後、水を加えて酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物である、3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-[ (1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル) エチル] フェニル]-7-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (1.3 g) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.29 (9H, br), 1.478 (3H, s), 1.604 (3H, s), 2.69 (1H, dd, J=6.0, 14.4 Hz), 2.93 (1H, dd, J=7.0, 14.4 Hz), 3.791 (3H, s), 4.36-4.70 (4H, m), 4.85-5.10 (1H, m), 5.15 (1H, m), 5.537 (1H, d, J=14.0 Hz), 6.301 (1H, m), 6.513 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.75-7.42 (14H, m).

## 【0203】実施例 164

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-[ (1-アミノ-1-メチル) エチル] フェニル]-7-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 163 で得られた、3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-[ (1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル) エチル] フェニル]-7-クロロ-1-(4-メトキシベンジル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (1.2 g) に 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (8 ml) を加えて室温で 1.5 時間撹拌した。反応液を留去し、残留物に酢酸エチル (50 ml) を加えて再び留去した。残留物から表題化合物 (1.15 g) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.452 (3H, s), 1.468 (3H, s), 2.73 (1H, dd, J=6.0, 14.4 Hz), 2.93 (1H, dd, J=7.0, 14.4 Hz)

175

z), 3.773(3H, s), 4.35-4.62(3H, m), 4.673(1H, d, J=14.4Hz), 5.293(1H, s), 5.458(1H, d, J=14.4Hz), 6.335(1H, m), 6.510(1H, d, J=2.0Hz), 6.75-7.55(14H, m).

## 【0204】実施例165

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) 実施例7(1)で得られた、N-メチル-N-メチルオキシ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-ヒドロキシベンズアミド(2.5g)と3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(0.8g)を酢酸エチル(30ml)に溶解し、P-トルエンスルホン酸(10mg)を加えて、室温で2時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-メチル-N-メチルオキシ-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-(テトラヒドロピラン-2-イル)オキシベンズアミド(2.0g)が無色油状物として得られた。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40-2.10(6H, m), 3.338(3H, s), 3.557(3H, s), 3.45-3.95(2H, m), 5.176(2H, s), 5.36(1H, m), 7.08-7.45(7H, m), 7.90-8.40(2H, m).

(2) (1)で得られた化合物(2.0g)を酢酸エチル(15ml)とメタノール(15ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(0.3g)を加えて水素気流中、室温で1.5時間撹拌した。反応液を濾過し濾液を留去した。残留物からN-メチル-N-メチルオキシ-2-アミノ-5-(テトラヒドロピラン-2-イル)オキシベンズアミド(1.5g)が橙色油状物として得られた。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40-2.10(6H, m), 3.337(3H, s), 3.50-4.05(2H, m), 3.617(3H, s), 5.23(1H, m), 6.60-7.15(3H, m).

(3) (2)で得られたN-メチル-N-メチルオキシ-2-アミノ-5-(テトラヒドロピラン-2-イル)オキシベンズアミド(1.4g)とN-tert-ブトキシカルボニル-3-ブromo-ベンジルアミン(1.45g)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解し、-78℃に冷却し、撹拌しながらn-ブチルリチウム(1.6モル, ヘキサン溶液)(15.6ml)を40分間で滴下した。反応液に水(50ml)を加えて酢酸エチル(70ml)で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-アミノ-3'-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-(テトラヒドロピラン-2-イル)オキシベンゾフェノン(0.8g)が黄色油状物として得られた。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.459(9H, s), 1.50-2.05(6H, 50

176

m), 3.45-3.58(1H, m), 3.82-3.94(1H, m), 4.34-4.43(2H, m), 4.95-5.10(1H, m), 5.153(1H, t, J=3.4Hz), 5.80(2H, m), 6.703(1H, d, J=9.0Hz), 7.07-7.62(6H, m).

【0205】(4) (3)で得られた化合物(0.8g)をメタノール(30ml)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(0.2g)を加えて室温で30分間撹拌した。反応液を濃縮し、水を加えて酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から2-アミノ-α-(3'-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イル)オキシベンジルアルコール(0.8g)が無色油状物として得られた。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.451(9H, s), 1.52-2.10(6H, m), 3.48-3.63(1H, m), 3.85-4.0(1H, m), 4.305(2H, d, J=5.6Hz), 4.75-4.95(1H, m), 5.20-5.30(1H, m), 5.792(1H, s), 6.618(1H, d, J=8.0Hz), 6.80-7.40(6H, m).

(5) (4)で得られた化合物(0.8g)と4-フェニルベンズアルデヒド(0.38g)をメタノール(20ml)に溶解し、酢酸(0.13g)を加えて5分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.14g)を加えた。反応液を60℃で30分間撹拌した後、酢酸エチル(50ml)を加えて水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(4-ビフェニルメチル)アミノ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イル)オキシベンジルアルコール(0.7g)が黄色油状物として得られた。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.434(9H, s), 1.50-2.15(6H, m), 3.45-3.65(1H, m), 3.86-4.0(1H, m), 4.257(2H, s), 4.299(2H, d, J=5.8Hz), 4.70-4.90(1H, m), 5.856(1H, s), 6.621(1H, d, J=8.6Hz), 6.83-7.65(15H, m).

(6) (5)で得られた化合物(0.7g)を酢酸エチル(25ml)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム(8ml)を加えて室温で撹拌しながら、塩化フマル酸モノエチルエステル(0.2g)の酢酸エチル(1ml)溶液を滴下した。反応液を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をエタノール(20ml)に溶解し、炭酸カリウム(0.5g)を加えて、60℃で50分間撹拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル(60ml)を加えて水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3,5-トランス-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-7-(テトラヒドロピラン-2-イル)オキシ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル(0.6g)が無色油状物として得られた。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.249(3H, t, J=7.2Hz), 1.441(9

H, s), 1.50-2.05(6H, m), 2.68-2.86(1H, m), 3.13(1H, dd, J=8.0, 16.9Hz), 3.37-3.56(1H, m), 3.67-3.86(1H, m), 4.06-4.27(4H, m), 4.53(1H, dd, J=5.4, 8.4Hz), 4.70-4.86(1H, m), 4.913(1H, d, J=14.6Hz), 5.07-5.23(1H, m), 5.35-5.50(2H, m), 6.15-6.23(1H, m), 6.90-7.62(15H, m).

【0206】(7) (6) で得られた化合物(0.6 g)をテトラヒドロフラン(5ml)とメタノール(10 ml)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム(5ml)を加えて、60℃で30分間撹拌した。反応液を濃縮し、5%硫酸水素カリウムで中和し、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3,5-トランス-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-7-(テトラヒドロピラン-2-イル)オキシ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸(0.48 g)が無色非結晶性固体として得られた。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.436(9H, s), 1.50-2.05(6H, m), 2.75-3.25(2H, m), 3.35-3.90(2H, m), 4.15-4.30(2H, m), 4.40-4.55(1H, m), 4.70-5.55(6H, m), 6.168(1H, br), 6.80-7.65(15H, m).

(8) (7) で得られた化合物(0.43 g)と2-フルオロベンジルアミン(0.95 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(8ml)に溶解し、0℃で撹拌しながら、シアノリン酸ジエチル(0.12 g)、次いでトリエチルアミン(0.1ml)を加えた。反応液を室温で30分間撹拌した後、水を加えて酢酸エチル(60ml)で抽出した。有機層を5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水溶液ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-7-(テトラヒドロピラン-2-イル)オキシ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド(0.4 g)が無色非結晶性固体として得られた。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.435(9H, s), 1.48-2.05(6H, m), 2.62-2.78(1H, m), 2.94(1H, dd, J=7.4, 17.0Hz), 3.35-3.95(2H, m), 4.05-4.23(2H, m), 4.35-4.63(3H, m), 4.65-4.80(1H, m), 4.86(1H, d, J=14.4Hz), 5.07-5.52(3H, m), 6.13-6.22(1H, m), 6.32-6.46(1H, m), 6.85-7.63(19H, m).

(9) (8) で得られた化合物(0.4 g)をメタノール(20ml)に溶解し、10%シュウ酸水溶液(2ml)を加えて50-60℃で40分間撹拌した。反応液を濃縮し、水を加えて酢酸エチル(60ml)で抽出し

た。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から表題化合物である、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド(0.3 g)が無色結晶として得られた。

融点: 206-207℃

10 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.397(9H, s), 2.68(1H, dd, J=6.2, 14.6Hz), 2.93(1H, dd, J=7.8, 14.6Hz), 4.124(2H, d, J=7.0Hz), 4.33-4.58(3H, m), 4.738(1H, d, J=14.8Hz), 4.80(1H, m), 5.231(1H, s), 5.450(1H, d, J=14.8Hz), 5.901(1H, d, J=2.8Hz), 6.551(1H, m), 6.73-7.68(19H, m).

【0207】実施例166

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

20 実施例165で得られた、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド(0.15 g)を4規定塩化水素(酢酸エチル溶液)(2ml)を加えて室温で30分間撹拌した。反応液を留去すると残留物から表題化合物(0.14 g)が無色結晶として得られた。

30 融点: 220-222℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.72(1H, dd, J=5.8, 14.3Hz), 2.82-3.52(5H, m), 4.33-4.67(3H, m), 4.737(1H, d, J=14.2Hz), 5.256(1H, s), 5.504(1H, d, J=14.2Hz), 5.854(1H, d, J=2.4Hz), 6.48-6.60(1H, m), 6.75-7.65(19H, m).

【0208】実施例167

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-(3-クロロプロピルオキシ)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

40 実施例165で得られた、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド(0.2 g)と1-ブロモ-3-クロロプロパン(0.1 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、炭酸カリウム(0.15 g)を加えて70℃

で40分間攪拌した。反応液を酢酸エチル(50ml)で希釈し、有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(0.16g)が無色油状物として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.423(9H, s), 2.05-2.18(2H, m), 2.713(1H, dd, J=6.0, 14.4Hz), 2.934(1H, dd, J=7.2, 14.4Hz), 3.648(1H, t, J=6.4Hz), 3.78-4.02(2H, m), 4.05-4.02(2H, m), 4.36-4.62(3H, m), 4.63-4.76(1H, m), 4.808(1H, d, J=14.2Hz), 5.312(1H, s), 5.48(1H, d, J=14.2Hz), 6.016(1H, d, J=2.8Hz), 4.35-4.77(1H, m), 6.87-7.62(19H, m).

#### 【0209】実施例168

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-(3-クロロプロピルオキシ)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例167で得られた、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-(3-クロロプロピルオキシ)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド(70mg)に4規定塩化水素(酢酸エチル溶液)(1ml)を加えて、室温で40分間攪拌した。反応液を留去し、残留物から表題化合物(45mg)が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.05-2.18(2H, m), 2.22-2.66(2H, m), 2.724(1H, dd, J=6.0, 14.4Hz), 2.930(1H, dd, J=7.0, 14.4Hz), 3.641(2H, t, J=6.4Hz), 3.68-3.97(4H, m), 4.35-4.63(3H, m), 4.799(1H, d, J=14.6Hz), 5.331(1H, s), 5.486(1H, d, J=14.6Hz), 6.039(1H, d, J=2.8Hz), 6.45-6.56(1H, m), 6.87-7.62(19H, m).

#### 【0210】実施例169

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-ベンゾイルメチルオキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例165で得られた、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド(0.1g), フェナシルプロマイド(0.03g), 炭酸カリウム(0.04g), 及びN,N-ジメチルホルムアミド(4ml)の溶液を70℃で2時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチル(40ml)で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィーで精製し、表題化合物(0.105g)が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.433(9H, s), 2.707(1H, dd, J=5.8, 14.2Hz), 2.941(1H, dd, J=7.4, 14.2Hz), 4.126(2H, d, J=6.2Hz), 4.37-4.63(3H, m), 4.65-4.82(1H, m), 4.888(1H, d, J=14.8Hz), 5.085(2H, s), 5.346(1H, s), 5.387(1H, d, J=14.8Hz), 6.012(1H, d, J=3.0Hz), 6.27-6.40(1H, m), 6.85-7.94(24H, m).

#### 【0211】実施例170

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-ベンゾイルメチルオキシ-1-(4-ビフェニルメチル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例169で得られた、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-ベンゾイルメチルオキシ-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド(70mg)を酢酸エチル(1ml)に溶解し、4規定塩化水素(酢酸エチル溶液)(1ml)を加えて、室温で40分間攪拌した。反応液を留去し、残留物から表題化合物(65mg)が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.899(2H, br), 2.721(1H, dd, J=6.0, 14.3Hz), 2.937(1H, dd, J=7.4, 14.3Hz), 2.656(2H, s), 4.35-4.62(3H, m), 4.859(1H, d, J=14.4Hz), 5.091(2H, s), 5.350(1H, s), 5.414(1H, d, J=14.4Hz), 6.058(1H, d, J=2.8Hz), 6.35-6.52(1H, m), 6.85-7.92(24H, m).

#### 【0212】実施例171

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-(2-ヒドロキシエチルオキシ)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例165で得られた、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド(50mg), 2-プロモエチルアセテート(60mg), 炭酸カリウム(40mg), 及びN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)の混合物を80℃で15時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチル(30ml)で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をメタノール(3ml)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム(0.5ml)を加えて、60℃で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル(20ml)で

希釈し、水洗い後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (40mg) が無色油状物として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.414(9H, s), 2.709(1H, dd, J=6.0, 14.3Hz), 2.929(1H, dd, J=7.4, 14.3Hz), 3.843(4H, br), 4.05-4.22(2H, m), 4.35-4.63(3H, m), 4.65-4.87(2H, m), 5.302(1H, s), 5.477(1H, d, J=14.8Hz), 6.059(1H, d, J=2.8Hz), 6.43-6.54(1H, m), 6.85-7.62(19H, m).

#### 【0213】実施例 172

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-(2-ヒドロキシエチルオキシ)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 171 で得られた化合物 (40mg) を 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (1ml) に溶解し、室温で 1 時間撹拌した。反応液を留去し、残留物に酢酸エチルと n-ヘキサンを加えると、表題化合物 (25mg) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.156(2H, br), 2.73(1H, dd, J=6.2, 14.3Hz), 2.94(1H, dd, J=7.0, 14.3Hz), 3.63-4.02(5H, m), 4.27-4.63(4H, m), 4.794(1H, d, J=14.4Hz), 5.33(1H, d), 5.53(1H, dd), 6.09(1H, m), 6.87-7.63(19H, m).

#### 【0214】実施例 173

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-メトキシカルボニルメチルオキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例 165 で得られた、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (50mg), ブロモ酢酸メチルエステル (37mg), 炭酸カリウム (30mg) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (3ml) の混合物を 80℃ で 2 時間撹拌した。反応液に酢酸エチル (20ml) を加えて希釈し、水洗い後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (55mg) が無色油状物として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.428(9H, s), 2.73(1H, dd, J=5.8, 14.4Hz), 2.96(1H, dd, J=7.4, 14.4Hz), 3.708(3H, s), 4.05-4.23(2H, m), 4.32-4.62(5H, m), 4.75-4.90(1H, m), 4.877(1H, d, J=14.6Hz), 5.354(1H, s), 5.395(1H, d, J=14.6Hz), 6.04(1H, d, J=2.8Hz), 6.46(1H, t, J=6.2H

z), 6.86-7.63(19H, m).

#### 【0215】実施例 174

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-メトキシカルボニルメチルオキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 173 で得られた化合物 (55mg) を 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (1ml) に溶解し、室温で 1 時間撹拌した。反応液を留去すると残留物から表題化合物 (30mg) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.05-2.41(2H, m), 2.721(1H, d, J=6.0, 14.3Hz), 2.943(1H, dd, J=7.4, 14.3Hz), 3.719(3H, s), 3.75(2H, br), 4.35-4.62(5H, m), 4.861(1H, d, J=14.8Hz), 5.357(1H, s), 5.427(1H, d, J=14.8Hz), 6.081(1H, d, J=2.8Hz), 6.35-6.47(1H, m), 6.85-7.62(19H, m).

#### 【0216】実施例 175

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-7-ベンジルオキシ-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例 165 で得られた、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.1g), 臭化ベンジル (28mg), 炭酸カリウム (30mg), 及び N,N-ジメチルホルムアミド (4ml) の混合液を 70℃ で 1.5 時間撹拌した。反応

液に水を加えて酢酸エチル (30ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (0.105g) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.420(9H, s), 2.708(1H, dd, J=5.8, 14.4Hz), 2.939(1H, dd, J=7.2, 14.4Hz), 4.157(2H, d, J=5.8Hz), 4.38-4.73(4H, m), 4.76-4.93(3H, m), 5.329(1H, s), 5.434(1H, d, J=14.4Hz), 6.095(1H, d, J=2.8Hz), 6.25-6.42(1H, m), 6.85-7.63(24H, m).

#### 【0217】実施例 176

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-ベンジルオキシ-1-(4-ビフェニルメチル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 175 で得られた化合物 (70mg) に 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (1ml) を加えて、室温で 2 時間撹拌した。反応液を留去すると残留物を酢酸エチルと



n-ヘキサンで処理し、表題化合物 (65 mg) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.009(2H, br), 2.722(1H, dd, J=6.0, 14.3Hz), 2.935(1H, dd, J=7.2, 14.3Hz), 3.726(2H, br), 4.35-4.62(3H, m), 4.75-4.93(3H, m), 5.337(1H, s), 5.452(1H, d, J=14.4Hz), 6.123(1H, d, J=3.0Hz), 6.35-6.52(1H, m), 6.84-7.62(24H, m).

#### 【0218】実施例 177

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-シクロヘキシルメチルオキシ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド  
実施例 165 で得られた化合物 (0.1 g), 臭化シクロヘキシルメチル (30 mg), 水素化ナトリウム (7 mg) 及び, N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) の溶液を 60℃ で 40 分間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチル (20 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (60 mg) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.83-1.82(11H, m), 1.427(9H, s), 2.709(1H, dd, J=5.8, 14.1Hz), 2.931(1H, dd, J=7.2, 14.1Hz), 3.546(2H, d, J=6.0Hz), 4.05-4.22(2H, m), 4.35-4.75(4H, m), 4.814(1H, d, J=14.6Hz), 5.313(1H, s), 5.472(1H, d, J=14.6Hz), 6.006(1H, d, J=3.0Hz), 6.28-6.42(1H, m), 6.85-7.62(19H, m).

#### 【0219】実施例 178

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-シクロヘキシルメチルオキシ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例 177 で得られた化合物 (50 mg) に 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (1 ml) を加えて室温で 30 分間撹拌した。反応液を留去すると残留物から表題化合物 (40 mg) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.82-1.85(11H, m), 2.25-2.65(2H, m), 2.727(1H, dd, J=5.8, 14.3Hz), 2.926(1H, dd, J=5.8, 14.3Hz), 2.926(1H, dd, J=7.2, 14.3Hz), 3.543(2H, d, J=5.0Hz), 3.747(2H, br), 4.35-4.62(3H, m), 4.796(1H, d, J=14.4Hz), 5.319(1H, s), 5.462(1H, d, J=14.4Hz), 6.02(1H, d, J=2.6Hz), 6.54-6.66(1H, m), 6.85-7.62(19H, m).

#### 【0220】実施例 179

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-[3-(イミダゾール-1-イル)プロピルオキシ]-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼ

ピン-3-アセトアミド

実施例 167 で得られた化合物 (50 mg), イミダゾール (15 mg), 炭酸カリウム (20 mg) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) の溶液を 80℃ で 3 時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチル (20 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (40 mg) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.425(9H, s), 1.95-2.35(2H, m), 2.65-3.05(2H, m), 3.65-3.75(2H, m), 4.03-4.32(4H, m), 4.38-4.62(3H, m), 4.83(1H, d, J=14.4Hz), 5.334(1H, s), 5.45(1H, d, J=14.4Hz), 5.982(1H, d, J=2.8Hz), 6.50-7.85(22H, m).

#### 【0221】実施例 180

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-[3-(イミダゾール-1-イル)プロピルオキシ]-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・2塩酸塩

実施例 179 で得られた化合物 (30 mg) に 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (1 ml) を加えて室温で 50 分間撹拌した。反応液を留去すると残留物から表題化合物 (20 mg) が黄色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.85-2.35(4H, m), 2.723(1H, d, J=6.0, 14.4Hz), 2.943(1H, dd, J=7.0, 14.4Hz), 3.65-3.85(4H, m), 4.03-4.16(2H, m), 4.35-4.63(3H, m), 4.814(1H, d, J=14.4Hz), 5.348(1H, s), 5.484(1H, d, J=14.4Hz), 6.026(1H, d, J=3.0Hz), 6.36-6.47(1H, m), 6.83-7.85(22H, m).

#### 【0222】実施例 181

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-7-ベンジルオキシカルボニルメチルオキシ-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例 165 で得られた化合物 (0.1 g), プロモ酢酸ベンジルエステル (38 mg), 炭酸カリウム (40 mg) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) の混合液を 60℃ で 1 時間撹拌した。反応液を水に加えて、酢酸エチル (20 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物

(0.11 g) が無色非結晶性固体として得られた。  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.423(9H, s), 2.709(1H, dd, J=5.4, 14.3Hz), 2.948(1H, dd, J=7.2, 14.3Hz), 4.162(2H, d, J=5.6Hz), 4.36-4.62(5H, m), 4.65-4.82(1H, m), 4.876(1H, d, J=14.4Hz), 5.348(1H, s), 5.415(1H, d, J=14.4

Hz), 6.068(1H, d, J=2.8Hz), 6.25-6.37(1H, m), 6.84-7.62(24H, m).

### 【 0 2 2 3 】 実施例 1 8 2

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-ベンジルオキシカルボニルメチルオキシ-1-(4-ビフェニルメチル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩  
実施例 1 8 1 で得られた化合物 (80mg) に 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (1.5ml) を加えて、室温で 30 分間撹拌した。反応液を留去し、残留物を酢酸エチルとヘキサンで処理し、表題化合物 (50mg) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.721(1H, dd, J=5.8, 14.4Hz), 2.825(2H, br), 2.938(1H, dd, J=7.4, 14.4Hz), 3.723(2H, s), 4.36-4.58(5H, m), 4.850(1H, d, J=14.6Hz), 5.138(2H, s), 5.348(1H, s), 5.405(1H, d, J=14.6Hz), 6.090(1H, d, J=3.0Hz), 6.53-6.63(1H, m), 6.83-7.58(24H, m).

### 【 0 2 2 4 】 実施例 1 8 3

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェニル]-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-3-プロモフェネチルアミン (1.7g) と N-メチル-N-メチルオキシ-2-アミノ-5-クロロベンズアミド (1.9g) をテトラヒドロフラン (50ml) に溶解した溶液を -70℃ に冷却し、撹拌しながら n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6mol/L) (18ml) を 50 分間で滴下した。反応液に水 (100ml) と酢酸エチル (80ml) を加えてふり混ぜた。有機層を分離し、水洗い後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-アミノ-3'-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)-5-クロロベンゾフェノン (1.5g) が黄色結晶として得られた。

融点: 128-129℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.430(9H, s), 2.879(2H, t, J=7.2Hz), 3.33-3.48(2H, m), 4.48-4.67(1H, m), 6.068(2H, br), 6.701(1H, d, J=8.8Hz), 7.22-7.53(6H, m).

(2) (1) で得られた化合物 (1.5g) をメタノール (30ml) に溶解し、室温で撹拌しながら、水素化ホウ素ナトリウム (0.3g) を加えた。30 分間撹拌した後、濃縮し、水 (50ml) と酢酸エチル (80ml) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から 2-アミノ-α-(3'-tert-ブトキシカルボニルアミノエチルフェニル)-5-クロロベンジルアルコール (1.45g) が無色油状物として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.424(9H, s), 2.62-2.72(1H, m), 2.791(2H, t, J=7.2Hz), 3.27-3.43(2H, m), 3.957(2H, br), 4.47-4.63(1H, m), 5.776(1H, d, J=3.0Hz), 6.593(1H, d, J=9.0Hz), 7.03-7.46(6H, m).

(3) (2) で得られた化合物 (1.45g) と 4-フェニルベンズアルデヒド (0.8g) をメタノール (15ml) に溶解し、酢酸 (0.28g) を加え室温で撹拌しながら、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.3g) を加えた。反応液を 60℃ で 1 時間撹拌した後、濃縮し、水 (60ml) と酢酸エチル (80ml) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去すると残留物から、2-(4-ビフェニルメチル)-α-[3'-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェニル]-5-クロロベンジルアルコール (1.95g) が無色油状物として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.414(9H, s), 2.788(2H, t, J=6.8Hz), 3.25-3.45(2H, m), 4.299(2H, s), 5.836(1H, s), 6.560(1H, d, J=8.6Hz), 7.05-7.73(15H, m).

【 0 2 2 5 】 (4) (3) で得られた化合物 (1.95g) を酢酸エチル (40ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (15ml) を加えて室温で撹拌しながら、塩化フマル酸モノエチルエステル (0.6g) を加えた。

10 分間撹拌した後、有機層を分離し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をエタノール (40ml) に溶解し、炭酸カリウム (1.5g) を加えて 60℃ で 3 時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣に水 (100ml) と酢酸エチル (120ml) を加えて抽出し、有機層を水洗いした後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3, 5-トランス-1-(4-ビフェニルメチル)-5-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチル)フェニル]-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (1.2g) が無色油状物として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.253(3H, t, J=7.0Hz), 1.424(9H, s), 2.57-2.85(3H, m), 4.16(2H, q, J=7.0Hz), 4.25-4.43(1H, m), 4.483(1H, dd, J=5.2, 8.4Hz), 4.878(1H, d, J=14.6Hz), 5.326(1H, s), 5.497(1H, d, J=14.6Hz), 6.615(1H, s), 6.789(1H, br), 6.95-7.64(14H, m).

(5) (4) で得られた化合物 (1.5g) をテトラヒドロフラン (8ml) とメタノール (20ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (10ml) を加えて、60℃ で 40 分間撹拌した。反応液を濃縮し、5%硫酸水素カリウムで中和し、酢酸エチル (60ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3, 5-トランス-1-(4-ビフェニルメチル)-5-[3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミ

187

ノエチル) フェニル] -7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 (0.9 g) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.435(9H, s), 2.65-3.60(6H, m), 4.43-4.75(2H, m), 4.891(1H, d, J=14.8Hz), 5.35-5.62(2H, m), 6.323(1H, s), 6.65-7.65(15H, m).

(6) (5) で得られた化合物 (0.6 g) と 2-フルオロベンジルアミン (0.15 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、0℃で撹拌しながら、シアノリン酸ジエチル (0.18 g) とトリエチルアミン (0.15 g) を加えた。反応液を室温で 20 分間撹拌した後、氷水中に加えて酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (0.45 g) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.415(9H, s), 2.53-2.77(3H, m), 2.943(1H, dd, J=7.4, 14.5Hz), 3.05-3.25(2H, m), 4.24-4.63(4H, m), 4.816(1H, d, J=14.4Hz), 5.287(1H, s), 5.52(1H, d, J=14.4Hz), 6.18-6.42(1H, m), 6.498(1H, d, J=2.0Hz), 6.723(1H, br), 6.88-7.63(18H, m).

#### 【0226】実施例 184

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル) -5-[3-(2-アミノエチル) フェニル] -1-(4-ビフェニルメチル) -7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 183 で得られた化合物 (0.3 g) に 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (5 ml) を加えて、室温で 40 分間撹拌した。反応液を留去すると残留物から表題化合物 (0.28 g) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.686 (2H, br), 2.53-2.86 (5H, m), 2.941 (1H, dd, J=7.2, 14.6Hz), 4.34-4.58 (3H, m), 4.797 (1H, d, J=14.6Hz), 5.300 (1H, s), 5.509 (1H, d, J=14.6Hz), 6.508 (1H, d, J=1.8Hz), 6.55-6.67 (1H, m), 6.747 (1H, br), 6.88-7.62 (18H, m).

#### 【0227】実施例 185

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル) -1-(4-ビフェニルメチル) -5-[3-[1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル]エチル] フェニル] -7-(3-フェニルプロピル) オキシ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) 実施例 165 (2) で得られた、N-メチル-N-メチルオキシ-2-アミノ-5-(テトラヒドロピ

188

ラン-2-イル) オキシ-ベンゾアミド (2.0 g) と 実施例 92 (1) で得た、1-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル) エチル] -3-プロモベンゼン (2.5 g) をテトラヒドロフラン (80 ml) に溶解した溶液を -80℃以下に冷却し、撹拌しながら、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 mol/L) (22 ml) を 40 分間で滴下した。反応液に水 (150 ml) と酢酸エチル (200 ml) を加えて抽出し、有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-アミノ-3'-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル) エチル-5-(テトラヒドロピラン-2-イル) オキシ-ベンゾフェノン (0.6 g) が黄色油状物として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.34(9H, br), 1.576(3H, s), 1.656(3H, s), 1.45-2.05(6H, m), 3.45-3.57(1H, m), 3.82-3.96(1H, m), 4.88-5.03(1H, m), 5.152(1H, br), 5.738(2H, br), 6.698(1H, d, J=8.8Hz), 7.07-7.76(6H, m).

(2) (1) で得られた化合物 (0.6 g) をメタノール (20 ml) に溶解し、室温で撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム (0.2 g) を加えた。20 分間撹拌した後、濃縮し、残渣に水 (50 ml) と酢酸エチル (60 ml) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-アミノ-α-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル) エチル] フェニル] -5-(テトラヒドロピラン-2-イル) オキシ-ベンジルアルコール (0.5 g) が無色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.522(9H, br), 1.609(6H, s), 1.50-2.15(6H, m), 3.05-3.75(3H, m), 3.87-4.05(1H, m), 4.85-5.07(1H, m), 5.20-5.27(1H, m), 5.784(1H, s), 6.55-7.57(7H, m).

(3) (2) で得られた化合物 (0.5 g) と 4-フェニルベンズアルデヒド (0.23 g) をメタノール (20 ml) に溶解し、酢酸 (0.08 g) を加えて室温で撹拌しながら、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.1 g) を加えた。反応液を 60℃で 30 分間撹拌した後、濃縮し、水 (50 ml) と酢酸エチル (50 ml) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から、2-(4-ビフェニルメチル) アミノ-α-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル) エチル] フェニル] -5-(テトラヒドロピラン-2-イル) オキシ-ベンジルアルコール (0.6 g) が無色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.368(9H, br), 1.569(6H, s), 1.46-2.05(6H, m), 3.45-3.62(1H, m), 3.85-4.02(1H, m), 4.947(1H, br), 5.18-5.26(1H, m), 5.863(1H, s), 6.613(1H, d, J=8.6Hz), 6.83-7.75 (15H, m).

【0228】(4) (3) で得られた化合物 (0.6

g) を酢酸エチル (20 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (8 ml) を加えて室温で撹拌しながら、塩化フマル酸モノエチルエステル (0.17 g) を加えた。有機層を分離し、水洗いした後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をエタノール (15 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.3 g) を加えて 60℃ で 2 時間撹拌した。反応液に酢酸エチル (50 ml) を加えて水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3,5-トランス-1-(4-ビフェニルメチル)-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-7-(テトラヒドロピラン-2-イル)オキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (0.25 g) が無色結晶として得られた。

融点: 150-151℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.05-1.35 (12H, m), 1.34 (3H, s), 1.578 (3H, s), 1.43-2.05 (6H, m), 2.65-2.83 (1H, m), 3.03-3.20 (1H, m), 3.38-3.53 (1H, m), 3.67-3.85 (1H, m), 4.13 (2H, q), 4.46-4.55 (1H, m), 4.56-4.73 (1H, m), 4.825 (1H, d, J=14.2 Hz), 5.10-5.57 (3H, m), 6.15-6.25 (1H, m), 6.85-7.65 (15H, m).

(5) (4) で得られた化合物 (0.32 g) をテトラヒドロフラン (5 ml) とメタノール (10 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (5 ml) を加えて 60℃ で 40 分間撹拌した。反応液を濃縮し、5% 硫酸水素カリウム水溶液で中和し、酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3,5-トランス-1-(4-ビフェニルメチル)-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-7-(テトラヒドロピラン-2-イル)オキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 (0.16 g) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.9-2.05 (21H, m), 2.65-3.25 (2H, m), 3.35-3.85 (2H, m), 4.35-4.95 (3H, m), 5.05-5.65 (3H, m), 6.12-6.23 (1H, m), 7.03-7.67 (15H, m).

(6) (5) で得られた化合物 (0.25 g) と 2-フルオロベンジルアミン (60 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、0℃ で撹拌しながら、シアノリン酸ジエチル (80 mg) とトリエチルアミン (50 mg) を加えた。反応液を室温で 20 分間撹拌した後、氷水中に加えて酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-7-(テトラヒドロピラン-2-イル)オキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.23 g) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95-2.05 (21H, m), 2.73 (1H, ddd), 2.934 (1H, dd, J=7.2, 14.3 Hz), 3.38-3.85 (2H, m), 4.25-4.85 (5H, m), 5.10-5.28 (2H, m), 5.502 (1H, d, J=14.4 Hz), 6.15-6.25 (1H, m), 6.45-6.62 (1H, m), 6.85-7.65 (19H, m).

【0229】(7) (6) で得られた化合物 (0.23 g) をメタノール (10 ml) に溶解し、10% シュウ酸水溶液 (2 ml) を加えて、60℃ で 1 時間撹拌した。反応液を濃縮し、水を加えて酢酸エチル (40 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-7-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.2 g) が非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.03-1.43 (15H, m), 2.741 (1H, d, J=6.0, 14.6 Hz), 2.919 (1H, dd, J=7.2, 14.6 Hz), 4.25-4.57 (3H, m), 4.60-4.95 (2H, m), 5.116 (1H, br), 5.45-5.62 (1H, m), 6.75-7.64 (19H, m).

(8) (7) で得られた化合物 (0.1 g), 1-ブロモ-3-フェニルプロパン (35 mg), 炭酸カリウム (40 mg) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) の混合液を 80℃ で 2 時間撹拌した。反応液を水に加えて酢酸エチル (30 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物である、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-7-(3-フェニルプロピル)オキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.11 g) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.05-1.65 (15H, m), 1.87-2.07 (2H, m), 2.63-2.77 (3H, m), 2.93 (1H, dd, J=7.0, 14.4 Hz), 3.746 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.35-4.82 (4H, m), 5.219 (1H, s), 5.537 (1H, d, J=14.2 Hz), 6.04 (1H, br), 6.34-6.45 (1H, m), 6.85-7.65 (24H, m).

#### 【0230】実施例 186

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-[(1-アミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-7-(テトラヒドロピラン-2-イル)オキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.23 g) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95-2.05 (21H, m), 2.73 (1H, ddd), 2.934 (1H, dd, J=7.2, 14.3 Hz), 3.38-3.85 (2H, m), 4.25-4.85 (5H, m), 5.10-5.28 (2H, m), 5.502 (1H, d, J=14.4 Hz), 6.15-6.25 (1H, m), 6.45-6.62 (1H, m), 6.85-7.65 (19H, m).

ル] -1- (4-ビフェニルメチル) -2-オキソ-7- (3-フェニルプロピルオキシ) -1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 185 で得られた化合物 (0.1 g) に 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (1 ml) を加えて 30 分間撹拌した。反応液を留去すると残留物から表題化合物 (9.2 mg) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.399(3H, s), 1.413(3H, s), 1.88-2.05(2H, m), 2.63-3.02(4H, m), 3.63-3.85(2H, m), 4.32-4.60(3H, m), 4.859(1H, d, J=14.6Hz), 5.359(1H, s), 5.420(1H, d, J=14.6Hz), 6.05(1H, d, J=2.8Hz), 6.47-6.62(1H, m), 6.85-7.62(24H, m).

#### 【0231】実施例 187

3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) -1- [4- (4-ベンジルオキシ) ビフェニルメチル] -5- (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) -7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) 4- (4'-ヒドロキシフェニル) 安息香酸 (2.0 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、臭化ベンジル (3.99 g) と炭酸カリウム (3.86 g) を加えて、80℃ で 3 時間撹拌した。反応液を水 (100 ml) に加えて、酢酸エチル (150 ml) で抽出した。有機層を 5% 硫酸水素カリウムで洗浄後、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から、4- (4'-ベンジルオキシフェニル) -安息香酸ベンジルエステルのリン片状結晶 (3.4 g) が得られた。

融点: 138-140℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.121(2H, s), 5.384(2H, s), 7.066(2H, d, J=8.8Hz), 7.28-7.67(14H, m), 8.119(2H, d, J=8.4Hz).

(2) (1) で得られた化合物 (2.0 g) を、水素化アルミニウムリチウム (0.38 g) のテトラヒドロフラン (40 ml) 懸濁液中に室温で撹拌しながら添加した。反応液を 3 時間加熱還流した後、氷冷下に水 (0.4 g) と 1 規定水酸化ナトリウム (1.2 ml) で分解した。反応液を濾過し、濾液を留去すると残留物から、4- (4-ベンジルオキシフェニル) ベンジルアルコール (1.2 g) がリン片状結晶として得られた。

融点: 194-195℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.72-3.88(1H, m), 4.691(2H, d, J=5.8Hz), 5.113(2H, s), 7.02-7.12(2H, m), 7.18-7.58(1H, m).

(3) (2) で得られた化合物 (0.5 g) を、無水クロム酸 (0.39 g) とピリジン (10 ml) から調整した溶液中に添加した。室温で 3 時間撹拌した後、水を加えて酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を 5%

硫酸水素カリウムで洗浄後、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去すると残留物から 4- (4-ベンジルオキシフェニル) -ベンズアルデヒド (0.38 g) が無色結晶で得られた。

融点: 124-126℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.134(2H, s), 7.04-7.97(13H, m), 10.04(1H, s).

(4) (3) で得られた化合物 (0.33 g) と実施例 (1) で得られた、2-アミノ-5-クロロ-α- (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) ベンジルアルコール (0.4 g) をメタノール (15 ml) に溶解し、酢酸 (0.08 g) とシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.1 g) を加えて 60℃ で 1.5 時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣に水 (50 ml) と酢酸エチル (60 ml) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から、2- [4- (4-ベンジルオキシ) ビフェニルメチル] アミノ-5-クロロ-α- (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) ベンジルアルコール (0.54 g) が無色結晶で得られた。

融点: 119-120℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.431(9H, s), 4.26-4.35(3H, m), 5.110(2H, s), 5.828(1H, s), 6.560(1H, d, J=8.6Hz), 7.02-7.67(19H, m).

【0232】(5) (4) で得られた化合物 (0.5 g) を酢酸エチル (15 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (5 ml) を加え、室温で撹拌しながら、塩化フマル酸モノエチルエステル (0.13 g) の酢酸エチル (1 ml) 溶液を滴下した。10 分間撹拌した後、有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をエタノール (20 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.3 g) を加えて 60℃ で 1.5 時間撹拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) で希釈し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3, 5-トランス-1- [4- (4-ベンジルオキシ) ビフェニルメチル] -5- (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) -7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (0.37 g) が無色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.255(3H, t, J=7.2Hz), 1.435(9H, s), 2.771(1H, dd, J=5.4, 16.8Hz), 3.145(1H, dd, J=8.4, 16.8Hz), 4.05-4.28(4H, m), 4.485(1H, dd, J=5.4, 8.3Hz), 4.65-4.82(1H, m), 4.911(1H, d, J=15.0Hz), 5.118(2H, s), 5.382(1H, s), 5.401(1H, d, J=15.0Hz), 6.496(1H, br), 6.93-7.57(19H, m).

(6) (5) で得られた化合物 (0.36 g) をテトラヒドロフラン (5 ml) 及びメタノール (10 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (5 ml) を加えて 60℃

で 30 分間撹拌した。反応液を濃縮し、5%硫酸水素カリウムで中和後、酢酸エチル(30ml)で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物を N, N-ジメチルホルムアミド (6ml) に溶解し、2-フルオロベンジルアミン (0.05 g) を加えて、0℃で撹拌しながら、シアノリン酸ジエチル (0.07 g) とトリエチルアミン (0.05 g) を加えた。反応液を室温で 20 分間撹拌した後、氷水中に加えて酢酸エチル (50ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物である、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-[4-(4-ベンジルオキシ)ピフェニルメチル]-5-(3-tert-ブトキシカルボニルメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.2 g) が無色油状物で得られた。NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.424(9H, s), 2.711(1H, dd, J=6.0, 14.5Hz), 2.941(1H, dd, J=7.4, 14.5Hz), 4.05-4.25(2H, m), 4.35-4.62(3H, m), 4.63-4.83(1H, m), 4.838(1H, d, J=14.6Hz), 5.108(2H, s), 5.345(1H, s), 5.448(1H, d, J=14.6Hz), 6.32-6.47(1H, m), 6.484(1H, d, J=1.8Hz), 6.85-7.54(23H, m).

#### 【0233】実施例 188

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-[4-(4-ベンジルオキシ)ピフェニルメチル]-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 187 で得られた化合物 (70mg) を 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (1.5ml) に溶解し、室温で 2 時間撹拌した。反応液を留去すると残留物から表題化合物 (60mg) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.723(1H, dd, J=6.0, 14.4Hz), 2.941(1H, dd, J=7.4, 14.4Hz), 3.759(2H, br), 4.37-4.62(3H, m), 4.825(1H, d, J=14.6Hz), 5.113(2H, s), 5.363(1H, s), 5.475(1H, d, J=14.6Hz), 6.354(1H, t, J=6.2Hz), 6.506(1H, d, J=2.2Hz), 6.85-7.55(23H, m).

#### 【0234】実施例 189

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-[4-(4-ヒドロキシ)ピフェニルメチル]-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド  
実施例 187 で得られた、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-[4-(4-ベンジルオキシ)ピフェニルメチル]-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.15 g) の酢酸エチ

ル (10ml) とメタノール (4ml) の溶液に 10%パラジウム炭素 (0.08 g) を加えて水素気流中で 1.5 時間撹拌した。反応液を濾過し、濾液を留去した。残留物から表題化合物 (95mg) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.43(9H, s), 2.66-3.04(2H, m), 4.02-4.26(2H, m), 4.36-4.62(3H, m), 4.65-4.83(1H, m), 4.84-5.05(1H, m), 5.32-5.47(2H, m), 5.85-6.12(1H, m), 6.25-6.58(2H, m), 6.82-7.48(18H, m).

#### 【0235】実施例 190

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-[4-(4-ヒドロキシ)ピフェニルメチル]-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 189 で得られた化合物 (65mg) に 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (1.5ml) を加えて溶解し、2 時間撹拌した。反応液を留去すると残留物から表題化合物 (60mg) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65-3.15(5H, m), 3.624(2H, br), 4.33-4.62(3H, m), 4.654(2/3H, d, J=14.4Hz), 4.743(1/3H, d, J=14.2Hz), 5.147(2/3H, s), 5.224(1/3H, s), 5.579(1/3H, d, J=14.2Hz), 5.591(1/3H, d, J=14.4Hz), 6.42-6.73(3H, m), 6.77-7.55(18H, m).

#### 【0236】実施例 191

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) 実施例 (1) で得られた、2-アミノ-5-クロロ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)ベンジルアルコール (0.5 g) と 4-フルオロベンズアルデヒド (0.2 g) をメタノール (10ml) に溶解し、酢酸 (0.1 g) とシアノ水ホウ素ナトリウム (0.1 g) を加えて 60℃で 40 分間撹拌した。反応液を濃縮し、水 (60ml) と酢酸エチル (50ml) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から、5-クロロ-2-(4-フルオロベンジルアミノ)-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)ベンジルアルコール (0.56 g) が無色油状物で得られた。NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.445(9H, s), 4.21(2H, br), 4.296(2H, d, J=6.0Hz), 4.64-5.03(3H, m), 5.812(1H, s), 6.494(1H, d, J=8.8Hz), 6.92-7.62(10H, m).

(2) (1) で得られた化合物 (0.56 g) の酢酸エチル (15ml) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム (6ml) を加えて撹拌しながら、塩化フマル酸モノエチルエステル (0.26 g) の酢酸エチル (1ml) 溶液を滴下した。有機層を分離し、水洗いし、無水硫酸ナトリウム

で乾燥し、留去した。残留物をエタノール (20ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.4g) を加えて 60℃ で 1.5 時間撹拌した。反応液を酢酸エチル (50ml) で希釈し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3,5-トランス-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (0.45g) が無色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25(3H, t, J=7.0Hz), 1.453(9H, s), 2.759(1H, dd, J=5.2, 16.7Hz), 3.131(1H, dd, J=8.4, 16.7Hz), 4.143(2H, q, J=7.0Hz), 4.312(2H, d, J=5.4Hz), 4.466(1H, dd, J=5.2, 8.6Hz), 4.867(1H, d, J=14.8Hz), 5.369(1H, s), 5.371(1H, d, J=14.8Hz), 6.518(1H, d, J=2.2Hz), 6.95-7.38(10H, m).

【0237】(3) (2) で得られた化合物 (0.45g) をテトラヒドロフラン (5ml) 及びメタノール (10ml) に溶解した溶液に 1 規定水酸化ナトリウム (5ml) を加えて 60℃ で 30 分間撹拌した。反応液を濃縮し、5%硫酸水素カリウムで酸性とした後、酢酸エチル (50ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3,5-トランス-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 (0.24g) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.445(9H, s), 2.853(1H, dd, J=5.2, 18.6Hz), 3.06-3.24(2H, m), 4.311(2H, d, J=6.0Hz), 4.45(1H, dd, J=4.8, 7.7Hz), 4.908(1H, d, J=14.6Hz), 5.342(1H, d, J=14.6Hz), 5.407(1H, s), 6.525(1H, s), 6.83-7.52(10H, m),

(4) (3) で得られた化合物 (0.2g) と 2-フルオロベンジルアミン (52mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (6ml) に溶解し、氷冷下に撹拌しながらシアノリン酸ジエチル (65mg) とトリエチルアミン (50mg) を加えた。反応液を室温で 20 分間撹拌した後、氷水中に加えて酢酸エチル (40ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物である、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.2g) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.447(9H, s), 2.694(1H, dd, J=

6.0, 14.5Hz), 2.927(1H, dd, J=7.4, 14.5Hz), 4.281(2H, d, J=5.8Hz), 4.37-4.62(3H, m), 4.798(1H, d, J=14.6Hz), 5.334(1H, s), 5.395(1H, d, J=14.6Hz), 6.16-6.26(1H, m), 6.499(1H, d, J=2.2Hz), 6.93-7.42(14H, m).

#### 【0238】実施例 192

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 191 で得られた化合物 (0.16g) を 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (3ml) に溶解し、1.5 時間撹拌した。反応液を留去すると残留物から表題化合物 (0.13g) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.711(1H, dd, J=6.0, 14.6Hz), 2.927(1H, dd, J=7.2, 14.6Hz), 3.851(2H, br), 4.34-4.62(3H, m), 4.783(1H, d, J=14.6Hz), 5.335(1H, s), 5.398(1H, d, J=14.6Hz), 6.35-6.46(1H, m), 6.515(1H, d, J=2.4Hz), 6.86-7.38(14H, m).

#### 【0239】実施例 193

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-3-クロロ-1-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) 4-ヒドロキシフェニルプロピオン酸 (3.0g), 臭化ベンジル (7.7g), 炭酸カリウム (7.5g) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (30ml) の混合液を 60℃ で 3 時間撹拌した。反応液を水 (200ml) に加えて酢酸エチル (150ml) で抽出した。有機層を 5%硫酸水素カリウムで洗浄後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をテトラヒドロフラン (20ml) に溶解した溶液を、水素化アルミニウムリチウム (1.05g) のテトラヒドロフラン (50ml) 懸濁液中に撹拌しながら滴下した。反応液を 30 分間加熱還流した後、0℃ に冷却し、水 (1ml) と 1 規定水酸化ナトリウム (3ml) で分解し、不溶物を濾過した。濾液を留去すると、残留物から 4-ベンジルオキシフェニルプロパノール (4.05g) が無色結晶で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.78-1.95(2H, m), 2.657(2H, t, J=8.2Hz), 3.63-3.73(2H, m), 5.044(2H, s), 6.78-7.48(9H, m).

(2) 塩化オグザリル (1.15g) の塩化メチレン (20ml) 溶液を -78℃ に冷却し、ジメチルスルホキ

シド (1.42 g) を加えた。この溶液に (1) で得られた化合物 (2.0 g) の塩化メチレン (10 ml) 溶液を滴下した。ついでトリエチルアミン (4.17 g) を加え、室温で 40 分間攪拌した後、水 (50 ml) を加えた。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-ベンジルオキシフェニルプロピオンアルデヒド (1.1 g) が無色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.72-2.98 (4H, m), 5.04 (2H, s), 6.88-7.48 (9H, m), 9.812 (1H, br).

【0240】(3) 実施例 (1) で得られた、2-アミノ-5-クロロ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) ベンジルアルコール

(0.7 g) と (2) で得られた、4-ベンジルオキシフェニルプロピオンアルデヒド (0.51 g) をメタノール (20 ml) に溶解し、酢酸 (0.14 g) とシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.15 g) を加えて 60℃ で 50 分間攪拌した。反応液に水 (80 ml) と酢酸エチル (100 ml) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から、2-[3-(4-ベンジルオキシフェニル) プロピル] アミノ-5-クロロ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) ベンジルアルコール (1.05 g) が無色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.443 (9H, s), 1.72-1.78 (2H, m), 2.473 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.004 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.23-4.36 (2H, m), 4.38-4.86 (1H, m), 5.033 (2H, s), 5.738 (1H, s), 6.516 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.82-7.47 (15H, m).

(4) (3) で得られた化合物 (1.05 g) の酢酸エチル (20 ml) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム (10 ml) を加えて室温で攪拌しながら、塩化フマル酸モノエチルエステル (0.31 g) を加えた。20 分間攪拌した後、有機層を分離し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をエタノール (20 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.8 g) を加えて 60℃ で 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) で希釈し、水洗い後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3,5-シス及び 3,5-トランス-1-[3-(4-ベンジルオキシフェニル) プロピル]-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (1.1 g) が無色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.258 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.432 (9H, s), 1.85-2.27 (3H, m), 2.55-3.15 (4H, m), 3.55-3.75 (2H, m), 4.13 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.05-4.65 (3H, m), 5.041 (3/2H, s), 5.052 (1/2H, s), 5.753 (2/3H, s), 5.835 (1/3H, s), 6.581 (2/3H, d, J=2.4 Hz), 6.84-7.48 (15 1/3H, m).

(5) (4) で得られた化合物 (1.1 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) とメタノール (15 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (6 ml) を加えて 60℃ で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、5% 硫酸水素カリウム水溶液で酸性にして酢酸エチル (60 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3,5-シス及び 3,5-トランス-1-[3-(4-ベンジルオキシフェニル) プロピル]-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 (0.55 g) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.427 (9H, s), 1.88-2.27 (2H, m), 2.627 (3/2H, t, J=7.4 Hz), 2.77-3.17 (5/2H, m), 3.48-3.73 (1H, m), 4.03-4.12 (1/3H, m), 4.23-4.45 (1/3H, m), 5.037 (4/3H, s), 5.049 (1/3H, m), 5.768 (2/3H, s), 5.856 (1/3H, s), 6.58 (1H, br), 6.85-7.48 (15 1/3H, m).

【0241】(6) (5) で得られた化合物 (0.5 g) と 2-フルオロベンジルアミン (0.11 g) を N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、0℃ で攪拌しながら、シアノリン酸ジエチル (0.14 g) とトリエチルアミン (0.13 g) を加えた。反応液を室温で 30 分間攪拌した後、氷水と酢酸エチル (60 ml) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-[3-(4-ベンジルオキシフェニル) プロピル]-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.24 g) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.435 (9H, s), 1.85-2.05 (2H, m), 2.57-2.76 (3H, m), 2.898 (1H, dd, J=7.2, 14.4 Hz), 3.53-3.75 (1H, m), 4.02-4.58 (6H, m), 4.73-4.88 (1H, m), 5.043 (2H, s), 5.732 (1H, s), 6.23-6.32 (1H, m), 6.566 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.86-7.47 (19H, m).

(7) (6) で得られた化合物 (0.43 g) の酢酸エチル (12 ml) とメタノール (3 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (80 mg) を加えて水素気流中 30 分間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮し、残渣に水 (30 ml) を加えて酢酸エチル (30 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から表題化合物である、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブト



キシカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-1-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.34 g) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.437(9H, s), 1.83-2.06(2H, m), 2.55-3.60(4H, m), 3.52-3.75(1H, m), 4.279(2H, d, J=6.2Hz), 4.36-4.62(4H, m), 4.75-4.95(1H, m), 5.702(1H, s), 6.23-6.38(1H, m), 6.553(1H, d, J=2.4Hz), 6.68-7.47(14H, m).

#### 【0242】実施例 194

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 193 で得られた化合物 (0.3 g) に 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (4 ml) を加えて 1.5 時間撹拌した。反応液を留去すると残留物から表題化合物 (0.24 g) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.82-2.02(2H, m), 2.577(2H, t, J=7.4Hz), 2.692(1H, dd, J=6.2, 14.6Hz), 2.833(1H, dd, J=6.8, 14.6Hz), 3.262(2H, br), 3.42-3.72(1H, m), 3.852(2H, s), 4.22-4.58(4H, m), 5.69(1H, s), 6.52(1H, m), 6.558(1H, d, J=2.2Hz), 6.62-7.48(14H, m).

#### 【0243】実施例 195

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピルオキシ]-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) 実施例 193 (1) で得られた、3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロパノール (1.5 g) をトルエン (30 ml) に溶解し塩化チオニル (0.88 g) とピリジン (0.1 ml) を加えて 80℃ で 2 時間撹拌した。反応液を冷却し、飽和炭酸水素ナトリウムを加えて分解し、酢酸エチル (40 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から 3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピルクロリド (1.3 g) が無色結晶で得られた。

融点: 34-35℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.97-2.13(2H, m), 2.723(2H, t, J=7.6Hz), 3.516(2H, t, J=6.4Hz), 5.047(2H, s), 6.87-7.47(9H, m).

(2) (1) で得られた化合物 (70 mg) と実施例 165 で得られた、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2,3,5-テ

トラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.15 g), 炭酸カリウム (50 mg) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (6 ml) の溶液を 70℃ で 3 時間撹拌した。反応液を水に加えて酢酸エチル (40 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-7-[3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピル]オキシ-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.17 g) が無色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.417 (9H, s), 1.85-2.06 (2H, m), 2.58-2.77 (3H, m), 2.938 (1H, dd, J=7.4, 14.3Hz), 3.65-3.82 (2H, m), 4.157 (2H, d, J=7.0Hz), 4.35-4.76 (4H, m), 4.818 (1H, d, J=14.2Hz), 5.033 (2H, s), 5.319 (1H, s), 5.466 (1H, d, J=14.2Hz), 6.022 (1H, d, J=2.8Hz), 6.34-6.43 (1H, m), 6.85-7.62 (28H, m).

(3) (2) で得られた化合物 (0.17 g) の酢酸エチル (5 ml) 及びメタノール (10 ml) の溶液に 10 %パラジウム炭素 (80 mg) を加えて水素気流中 5 時間撹拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮し、残留物に酢酸エチル (40 ml) を加えて溶解後、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去すると残留物から表題化合物 (0.11 g) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.456(9H, s), 1.83-2.12(2H, m), 2.52-2.97(4H, m), 3.48-3.63(2H, m), 4.02-4.22(2H, m), 4.36-4.56(3H, m), 4.783(1H, d, J=14.4Hz), 5.272(1H, s), 5.475(1H, d, J=14.4Hz), 5.777(1H, d, J=3.0Hz), 6.25-6.42(1H, m), 6.65-7.60(23H, m).

#### 【0244】実施例 196

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 195 で得られた化合物 (80 mg) に 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (2 ml) を加えて 2 時間撹拌した。反応液を留去し、残留物から表題化合物 (72 mg) が無色表題結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.83-2.02(2H, m), 2.618(2H, t, J=7.0Hz), 2.745(1H, dd, J=6.2, 14.4Hz), 2.909(1H, dd,

201

J=6.8, 14.4Hz), 3.41(2H, br), 3.636(2H, t, J=5.8Hz), 3.741(2H, br), 4.28-4.62(3H, m), 4.771(1H, d, J=14.4Hz), 5.269(1H, s), 5.475(1H, d, J=14.4Hz), 5.827(1H, d, J=2.8Hz), 6.48-6.72(3H, m), 6.78-7.62(21H, m).

## 【0245】実施例197

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アセチルアミノベンジル)-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) 実施例92で得られた、2-アミノ- $\alpha$ -[3'-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-5-クロロベンジルアルコール(2.0g)と4-ニトロベンズアルデヒド(0.85g)をメタノール(30ml)に溶解し、酢酸(0.35g)とシアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.35g)を加えて60℃で1.5時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣に水(80ml)と酢酸エチル(100ml)を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-クロロ-2-(4-ニトロベンジルアミノ)- $\alpha$ -[3'-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-ベンジルアルコール(2.2g)が黄色油状物で得られた。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.341(9H, br), 1.599(6H, s), 2.67(1H, br), 4.385(2H, d, J=3.4Hz), 4.97(1H, br), 5.23(1H, m), 5.826(1H, s), 6.333(1H, d, J=8.8Hz), 6.90-7.60(8H, m), 8.085(2H, d, J=8.6Hz).

(2) (1)で得られた化合物(2.2g)を酢酸エチル(30ml)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム(20ml)を加えて室温で撹拌しながら、塩化フマル酸をモノエチルエステル(0.7g)を加えた。反応液を10分間撹拌した後、有機層を分離し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をエタノール(30ml)に溶解し、炭酸ナトリウム(1.2g)を加えて60℃で2時間撹拌した。反応液を酢酸エチル(80ml)で希釈し、水洗いした後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3,5-トランス-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-7-クロロ-1-(4-ニトロベンジル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル(0.9g)が黄色油状物で得られた。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.262(3H, t, J=7.2Hz), 1.284(9H, br), 1.513(3H, s), 1.562(3H, s), 2.77(1H, dd, J=5.0, 16.4Hz),

202

3.16(1H, dd, J=9.2, 16.4Hz), 4.14(2H, q, J=7.2Hz), 4.53(1H, dd, J=4.6, 6.5Hz), 4.80-5.50(4H, m), 6.62(1H, d, J=2.2Hz), 7.0-7.60(8H, m), 8.27(2H, d, J=8.6Hz).

【0246】(3) (2)で得られた化合物(0.9g)を酢酸エチル(15ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(0.1g)を加えて水素気流中で3時間撹拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3,5-トランス-1-(4-アミノベンジル)-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル(0.5g)が無色油状物で得られた。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.245(3H, t, J=7.2Hz), 1.29(9H, br), 2.73(1H, dd, J=5.6, 16.7Hz), 3.12(1H, dd, J=8.2, 16.7Hz), 4.14(1H, q, J=7.2Hz), 4.30-4.45(2H, m), 5.0-5.20(1H, m), 5.683(1H, d, J=14.0Hz), 6.45-6.70(4H, m), 6.95-7.50(8H, m).

(4) (3)で得られた化合物(0.5g)をテトラヒドロフラン(5ml)及びメタノール(10ml)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム(6ml)を加えて60℃で40分間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣に水(20ml)を加えて10%硫酸水素カリウムで中和した後、酢酸エチル(50ml)で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をN,N-ジメチルホルムアミド(8ml)に溶解し、2-フルオロベンジルアミン(0.11g)を加えて0℃で撹拌しながら、シアノリン酸ジエチル(0.14g)とトリエチルアミン(0.1g)を加えた。反応液を室温で20分間撹拌した後、酢酸エチル(50ml)で希釈し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アミノベンジル)-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド(0.27g)が無色結晶で得られた。

融点: 165-167℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.95-1.65(15H, m), 2.68(1H, d, J=6.4, 14.4Hz), 2.89(1H, dd, J=7.0, 14.4Hz), 4.250-4.65(4H, m), 4.95-5.15(1H, m), 5.665(1H, d, J=14.0Hz), 5.73-5.95(1H, m), 6.35-6.70(4H, m), 6.90-7.45(12H, m).

(5) (4)で得られた化合物(0.25g)を塩化メチレン(10ml)に溶解し、無水酢酸(0.2ml)と

トリエチルアミン (0.2 ml) を加えた。反応液を室温で 30 分間攪拌した後、濃縮し、残渣を酢酸エチル (30 ml) で希釈し、5% 硫酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物である、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アセチルアミノベンジル)-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.26 g) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95-1.52 (15H, m), 2.170 (3H, m), 2.68 (1H, dd, J=6.2, 14.5 Hz), 2.89 (1H, dd, J=6.8, 14.5 Hz), 4.25-4.70 (4H, m), 5.152 (1H, s), 5.45-5.95 (2H, m), 6.268 (1H, m), 6.489 (1H, s), 6.90-7.55 (14H, m).

#### 【0247】実施例 198

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-アセチルアミノベンジル)-5-[3-[(1-アミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 197 で得られた化合物 (0.22 g) をメタノール (1 ml) に溶解し、4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (5 ml) を加えて 40 分間攪拌した。反応液を留去し、残留物にメタノール (10 ml) と酢酸エチル (20 ml) を加えて再び留去した。残留物から表題化合物

(0.2 g) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.439 (3H, s), 1.458 (3H, s), 2.71 (1H, dd, J=5.8, 14.5 Hz), 2.91 (1H, dd, J=7.2, 14.5 Hz), 4.34-4.60 (3H, m), 4.681 (1H, d, J=14.4 Hz), 5.226 (1H, s), 5.435 (1H, d, J=14.4 Hz), 6.413 (1H, m), 6.495 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.95-7.52 (14H, m), 7.935 (1H, br).

#### 【0248】実施例 199

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) N,O-ジメチルヒドロキシルアミン (102.5 g) を 90% エタノール (400 ml) に溶解し、トリエチルアミン (106 g) と無水イサト酸 (74 g) を加えて 1.5 時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣に飽和食塩水を加えて酢酸エチル (500 ml) で抽出し

た。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から、N-メチル-N-メチルオキシ-2-アミノベンズアミド (81 g) が黄色油状物で得られた。本化合物 (6.8 g) と 1-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]-3-プロモベンゼン (10 g) をテトラヒドロフラン (200 ml) に溶解し、-80℃以下に冷却し、攪拌しながら、n-ブチルリチウム (1.6 モル/L) (128 ml) を 1.5 時間で滴下した。反応液に水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (300 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-アミノ-3'-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル-ベンゾフェノン (2.2 g) が黄色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.364 (9H, s), 1.642 (6H, s), 4.85-5.03 (1H, m), 6.075 (2H, br), 6.55-6.77 (2H, m), 7.22-7.72 (4H, m).

(2) (1) で得られた化合物 (2.1 g) をメタノール (30 ml) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム

(0.4 g) を加えて室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、水 (50 ml) を加えて酢酸エチル (60 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-アミノ-α-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]ベンジルアルコール (2.0 g) が淡黄色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.35 (9H, br), 1.610 (6H, s), 2.55-2.73 (1H, m), 3.96 (2H, br), 4.84-5.03 (1H, m), 5.859 (1H, s), 6.63-7.57 (8H, m).

【0249】(3) (2) で得られた化合物 (1.2 g) と 4-フェニルベンズアルデヒド (0.64 g) をメタノール (20 ml) に溶解し、酢酸 (0.24 g) とシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.25 g) を加えて 60℃で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、水 (30 ml) と酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を分離し、水洗いした後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(4-ビフェニルメチル)アミノ-α-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]ベンジルアルコール (1.5 g) が無色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.34 (9H, br), 1.556 (3H, s), 1.583 (3H, s), 2.38-2.57 (1H, m), 4.345 (2H, s), 4.83-5.17 (2H, m), 5.921 (1H, s), 6.63-6.56 (2H, m), 6.95-7.72 (15H, m).

(4) (3) で得られた化合物 (1.5 g) を酢酸エチル (20 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (10 ml) を加えて室温で攪拌しながら、塩化フマル酸モノ

エチルエステル (0.39 g) を加えた。反応液を 10 分間撹拌した後、有機層を分離し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をエタノール (30 ml) に溶解し、炭酸カリウム (1.0 g) を加えて 60℃ で 1.5 時間撹拌した。反応液を濃縮し、残留物に水 (50 ml) と酢酸エチル (60 ml) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3, 5-トランス-1-(4-ビフェニルメチル)-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (1.12 g) が無色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.247(3H, t, J=7.0Hz), 1.24-1.43(12H, m), 1.523(3H, s), 2.773(1H, dd, J=5.4, 16.6Hz), 3.144(1H, dd, J=8.4, 16.6Hz), 4.142(1H, q, J=7.0Hz), 4.498(1H, dd, J=5.4, 8.4Hz), 4.63-4.75(1H, m), 4.934(1H, d, J=14.8Hz), 5.359(1H, s), 5.495(1H, d, J=14.8Hz), 6.572(1H, d, J=7.4Hz), 6.97-7.66(16H, m).

【0250】(5) (4) で得られた化合物 (1.05 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) とメタノール (10 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (8 ml) を加えて 60℃ で 40 分間撹拌した。反応液を濃縮し、水 (20 ml) を加えて 5% 硫酸水素カリウム水溶液中で中和し、酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3, 5-トランス-1-(4-ビフェニルメチル)-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 (0.9 g) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.428(9H, br), 1.534(6H, s), 2.88-3.25(2H, m), 4.72-5.08(2H, m), 5.33-5.62(2H, m), 6.551(1H, d, J=8.2Hz), 6.83-7.65(16H, m).

(6) (5) で得られた化合物 (0.9 g) と 2-フルオロベンジルアミン (0.22 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、0℃ で撹拌しながらシアノリン酸ジエチル (0.28 g)、ついでトリエチルアミン (0.21 g) を加えた。反応液を室温で 20 分間撹拌した後、水 (40 ml) に加えて酢酸エチル (60 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物である、3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニル-1-メチル)エチル]フェニル]-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.75 g) が無色非

結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.294(3H, s), 1.311(9H, br), 1.579(3H, s), 2.720(1H, dd, J=5.8, 14.2Hz), 2.951(1H, dd, J=7.2, 14.2Hz), 4.38-4.73(3H, m), 4.877(1H, d, J=14.2Hz), 5.325(1H, s), 5.507(1H, d, J=14.2Hz), 6.32-6.42(1H, m), 6.555(1H, d, J=7.8Hz), 6.94-7.63(20H, m).

#### 【0251】実施例 200

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-[(1-アミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-1-(4-ビフェニルメチル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 199 で得られた化合物 (0.7 g) に 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (6 ml) を加えて 2 時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチル (20 ml) を加えて再び濃縮した。残留物から表題化合物 (0.56 g) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.379(3H, s), 1.392(3H, s), 2.746(1H, dd, J=5.8, 14.3Hz), 2.963(1H, dd, J=7.4, 14.3Hz), 4.37-4.58(3H, s), 4.977(1H, d, J=14.6Hz), 5.420(1H, d, J=14.6Hz), 5.484(1H, s), 6.504(1H, t, J=5.6Hz), 6.565(1H, d, J=7.6Hz), 6.95-7.58(20H, m).

#### 【0252】実施例 201

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-7-クロロ-1-(4-ジエチルアミノ)ベンジル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) 実施例 92 で得られた、2-アミノ-α-[3'-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-5-クロロベンジルアルコール (0.9 g) と 4-(ジエチルアミノ)ベンズアルデヒド (0.45 g) をメタノール (20 ml) に溶解し、酢酸 (0.16 g) を加えて室温で撹拌しながらシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.17 g) を加えた。反応液を 60℃ で 40 分間撹拌した後、濃縮し、水 (40 ml) と酢酸エチル (50 ml) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物を酢酸エチル (20 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (12 ml) を加えて撹拌しながら塩化フマル酸モノエチルエステル (0.26 g) を加えた。反応液を 20 分間撹拌した後、有機層を分離し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をエタノール (20 ml) に溶解し、炭酸カリウム

( 0. 4 g ) を加えて 6 0 ° C で 1. 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル ( 5 0 ml ) で希釈し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3, 5-トランス-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-1-(4-ジエチルアミノ)ベンジル-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル ( 0. 3 2 g ) が黄緑色非結晶性固体で得られた。

NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) δ : 1. 08-1. 47 ( 18H, m ), 1. 539 ( 3H, s ), 1. 593 ( 3H, s ), 2. 753 ( 1H, dd, J=5. 4, 16. 5Hz ), 3. 106 ( 1H, dd, J=8. 0, 16. 5Hz ), 3. 333 ( 4H, q, J=7. 2Hz ), 4. 139 ( 2H, q, J=7. 2Hz ), 4. 420 ( 1H, dd, J=5. 6, 8. 1Hz ), 4. 588 ( 1H, d, J=14. 2Hz ), 4. 83-4. 93 ( 1H, m ), 5. 325 ( 1H, s ), 5. 467 ( 1H, d, J=14. 2Hz ), 6. 52-6. 63 ( 3H, m ), 6. 84-7. 52 ( 8H, m ).

( 2 ) ( 1 ) で得られた化合物 ( 0. 3 g ) をテトラヒドフラン ( 4 ml ) とメタノール ( 1 0 ml ) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム ( 5 ml ) を加えて 6 0 ° C で 4 0 分間攪拌した。反応液を濃縮し、水 ( 2 0 ml ) を加え、5 % 硫酸水素カリウム水溶液で中和し、酢酸エチル ( 5 0 ml ) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物を N, N-ジメチルホルムアミド ( 6 ml ) に溶解し、2-フルオロベンジルアミン ( 4 0 mg ) を加えて、0 ° C で攪拌しながらシアノリン酸ジエチル ( 6 0 mg ) とトリエチルアミン ( 5 0 mg ) を加えた。反応液を室温で 2 0 分間攪拌した後、氷水に加えて酢酸エチル ( 5 0 ml ) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物である、3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-[(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-7-クロロ-1-(4-ジエチルアミノ)ベンジル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド ( 0. 2 1 g ) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) δ : 1. 129 ( 6H, t, J=6. 8Hz ), 1. 22-1. 43 ( 9H, m ), 1. 512 ( 3H, s ), 2. 692 ( 1H, dd, J=6. 0, 14. 5Hz ), 2. 925 ( 1H, dd, J=7. 2, 14. 5Hz ), 3. 327 ( 4H, q, J=6. 8Hz ), 4. 37-4. 63 ( 4H, m ), 4. 83-4. 93 ( 1H, m ), 5. 306 ( 1H, s ), 5. 439 ( 1H, d, J=14. 0Hz ), 6. 32-6. 43 ( 1H, m ), 6. 47-7. 25 ( 15H, m ),

#### 【 0 2 5 3 】 実施例 2 0 2

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-[(1-アミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-7-クロロ-1-(4-ジエチルアミノ)ベンジル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・2 塩酸塩 実施例 2 0 1 で得られた化合物 ( 0. 1 8 g ) に 4 規定

塩化水素 ( 酢酸エチル溶液 ) ( 3 ml ) を加えて室温で 3 0 分間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に酢酸エチル ( 2 0 ml ) を加えて再び濃縮した。残留物から表題化合物 ( 0. 1 7 g ) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) δ : 1. 121 ( 6H, t, J=7. 0Hz ), 1. 469 ( 3H, s ), 1. 490 ( 3H, s ), 2. 730 ( 1H, dd, J=5. 8, 14. 6Hz ), 3. 310 ( 4H, q, J=7. 0Hz ), 4. 35-4. 53 ( 3H, m ), 4. 597 ( 1H, d, J=14. 2Hz ), 5. 359 ( 1H, s ), 5. 40 ( 1H, d, J=14. 2Hz ), 6. 45-6. 62 ( 4H, m ), 6. 87-7. 55 ( 12H, m ).

#### 10 【 0 2 5 4 】 実施例 2 0 3

N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル-7-クロロ-2-オキソ-1-[(3-フェニル)-2-プロペニル]-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

( 1 ) 実施例 ( 1 ) で得られた、2-アミノ-5-クロロ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)ベンジルアルコール ( 0. 6 g ) とケイ皮アルデヒド ( 0. 5 g ) をメタノール ( 1 5 ml ) に溶解し、酢酸 ( 0. 1 1 g ) を加えて室温で攪拌しながら、シアノ水素化ホウ素ナトリウム ( 0. 1 2 g ) を添加した。反応液を 6 0 ° C で 4 0 分間攪拌した後、濃縮し、水 ( 3 0 ml ) と酢酸エチル ( 5 0 ml ) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-クロロ-2-[(3-フェニル)-2-プロペニル]アミノ-ベンジルアルコール ( 0. 8 g ) が無色油状物で得られた。

30 NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) δ : 1. 445 ( 9H, s ), 3. 83-3. 89 ( 2H, m ), 4. 291 ( 2H, d, J=5. 6Hz ), 4. 73-4. 86 ( 1H, m ), 5. 823 ( 1H, s ), 6. 08-6. 47 ( 2H, m ), 6. 630 ( 1H, d, J=8. 6Hz ), 6. 990 ( 1H, d, J=2. 0Hz ), 7. 04-7. 48 ( 10H, m ).

( 2 ) ( 1 ) で得られた化合物 ( 0. 8 g ) を酢酸エチル ( 2 0 ml ) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム ( 1 0 ml ) を加えて室温で攪拌しながら塩化フマル酸モノエチルエステル ( 0. 2 9 g ) を加えた。1 0 分間攪拌した後、有機層を分離し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をエタノール ( 2 0 ml ) に溶解し、炭酸カリウム ( 0. 7 g ) を加えて 6 0 ° C で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル ( 5 0 ml ) を加えて希釈し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3, 5-シス及び3, 5-トランス-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-[(3-フェニル)-2-プロペニル]-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル ( 0. 6 g ) が油状混合物で得られた。

50 NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) δ : 1. 18-1. 33 ( 3H, m ), 1. 447 ( 9H,

s), 2.62-3.23(2H, m), 3.93-4.92(8H, m), 5.760(1/2H, s), 5.866(1/2H, s), 6.12-6.72(2H, m), 6.95-7.63(11H, m).

(3) (2) で得られた化合物 (0.6 g) をテトラヒドロフラン (5 ml) とメタノール (10 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (5 ml) を加えて、60℃ で 40 分間撹拌した。反応液を濃縮し、水 (10 ml) で希釈し、5% 硫酸水素カリウム水溶液で中和し、酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。油状残留物 (0.3 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (6 ml) に溶解し、2-フルオロベンジルアミン (65 mg) を加えて、0℃ で撹拌しながら、シアノリン酸ジエチル (85 mg) とトリエチルアミン (57 mg) を加えた。反応液を室温で 20 分間撹拌した後、酢酸エチル (30 ml) で希釈し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物である、N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル-7-クロロ-2-オキソ-1-[ (3-フェニル)-2-プロペニル]-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾキサゼピン-3-アセトアミド (0.22 g) が無色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.419(3.6H, s), 1.439(5.4H, s), 2.63-3.07(2H, m), 3.959(0.8H, d, J=6.4Hz), 4.25(1.2H, d, J=5.6Hz), 4.33-4.92(5.4H, m), 5.26-5.93(0.6H, m), 5.738(0.6H, s), 5.857(0.4H, s), 6.23-6.63(3.6H, m), 6.96-7.47(15.4H, m).

#### 【0255】実施例 204

N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1-[ (3-フェニル)-2-プロペニル]-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 203 で得られた化合物 (0.22 g) に 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (3 ml) を加えて 40 分間撹拌した。反応液を留去し、残留物に酢酸エチル (30 ml) を加えて再び留去した。残留物から表題化合物

(0.21 g) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.165(2H, br), 2.63-3.07(2H, m), 3.62-3.98(2.6H, m), 4.33-4.83(4H, m), 5.25-5.42(0.4H, s), 5.746(0.6H, s), 5.847(0.4H, s), 6.23-6.63(2.6H, m), 6.78-7.47(15.4H, m).

#### 【0256】実施例 205

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル-1-[2-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニルエチル]-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾキサゼピン-3-アセトアミド

(1) 4-アミノフェネチルアルコール (3.5 g) を酢酸エチル (60 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (50 ml) を加えて室温で撹拌しながら、塩化カルボベンゾキシ (4.5 g) を加えた。30 分間撹拌した後、有機層を分離し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から、4-ベンジルオキシカルボニルアミノフェネチルアルコール (4.5 g) が茶褐色結晶 (4.5 g) が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.822(2H, t, J=6.6Hz), 3.829(2H, t, J=6.6Hz), 5.199(2H, s), 6.69(1H, br), 7.13-7.44(9H, m).

(2) 塩化オグザリル (1.29 g) の塩化メチレン (40 ml) 溶液を、-78℃ に冷却し、ジメチルスルホキシド (1.6 g) を加えて 5 分間撹拌した後、(1) で得られた化合物 (2.5 g) の塩化メチレン (10 ml) 溶液を滴下した。ついでトリエチルアミン (6.4 ml) を加えて室温で 30 分間撹拌した。反応液を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-ベンジルオキシカルボニルアミノフェニルアセトアルデヒド (0.5 g) が無色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.62-3.68(2H, m), 5.206(2H, s), 6.63-6.77(1H, m), 7.13-7.45(9H, m), 9.73(1H, br).

(3) 実施例 (1) で得られた、2-アミノ-5-クロロ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)ベンジルアルコール (0.6 g) と (1) で得られた、4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニルアセトアルデヒド (0.5 g) をメタノール (15 ml) に溶解し、酢酸 (0.11 g) とシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.12 g) を加えて 60℃ で 1 時間撹拌した。反応液を濃縮し、水 (20 ml) と酢酸エチル (30 ml) を加えて抽出した。有機層を分離し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-[2-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニルエチル]-5-クロロ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル-ベンジルアルコール (0.8 g) が得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.435 (9H, s), 2.73-2.83 (2H, m), 3.23-3.33 (2H, m), 4.255 (2H, d, J=5.8 Hz), 5.194 (2H, s), 5.623 (1H, s), 6.85-7.45 (11H, m).

【0257】(4) (3) で得られた化合物 (0.8 g) を酢酸エチル (30 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (10 ml) を加えて室温で撹拌しながら、塩化フマル酸モノエチルエステル (0.24 g) を加えた。反応液を 40 分間撹拌した後、有機層を分離し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をエタノール (20 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.4

g) を加えて 6 0℃ で 2 時間撹拌した。反応液に酢酸エチル (4 0 ml) を加えて希釈し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3, 5-トランス-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-1-[2-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニルエチル]-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (0. 2 5 g) が無色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 232(3H, t, J=7. 2Hz), 2. 723(1H, dd, J=5. 8, 16. 6Hz), 2. 83-3. 16(3H, m), 3. 79-3. 97(1H, m), 4. 119(2H, q, J=7. 2Hz), 4. 255(2H, d, J=5. 8Hz), 4. 355(1H, dd, J=6. 0, 7. 7Hz), 4. 68-4. 87(1H, m), 5. 172(3H, s), 6. 478(1H, d, J=2. 4Hz), 6. 910(1H, s), 7. 04-7. 43(15H, m).

(5) (4) で得られた化合物 (0. 2 5 g) をテトラヒドロフラン (4 ml) とメタノール (8 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (2 ml) を加えて 6 0℃ で 2 0 分間撹拌した。反応液を濃縮し、5 % 硫酸水素カリウムで中和し、酢酸エチル (5 0 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物を N, N-ジメチルホルムアミド (6 ml) に溶解し、2-フルオロベンジルアミン (4 2 mg) を加えて 0℃ で撹拌しながらシアノリン酸ジエチル (5 5 mg) とトリethylアミン (3 6 mg) を加えた。反応液を室温で 3 0 分間撹拌した後、酢酸エチル (5 0 ml) で希釈し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物である、3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-1-[2-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニルエチル]-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0. 2 g) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 419(9H, s), 2. 642(1H, dd, J=6. 2, 14. 6Hz), 2. 76-3. 14(3H, m), 3. 73-4. 58(6H, m), 4. 68-4. 92(1H, m), 5. 02-5. 17(1H, m), 5. 128(1H, s), 5. 182(2H, s), 6. 12-6. 33(1H, m), 6. 463(1H, d, J=2. 4Hz), 6. 855(1H, s), 6. 96-7. 43(19H, m).

#### 【0 2 5 8】実施例 2 0 6

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-[2-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニルエチル]-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩  
実施例 2 0 5 で得られた化合物 (4 5 mg) に 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (2 ml) を加えて 2 時間撹拌した。反応液を留去し、残留物に酢酸エチルを加えると表

題化合物 (3 1 mg) が無色結晶で得られた。

融点: 1 9 6 - 1 9 8℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2. 65-3. 55(5H, m), 4. 035(2H, br), 4. 23-4. 45(3H, m), 4. 52-4. 72(1H, m), 5. 142(2H, s), 5. 244(1H, s), 6. 366(1H, d, J=2. 0Hz), 7. 05-7. 65(19H, m), 8. 15-8. 55(3H, m), 9. 700(1H, s).

#### 【0 2 5 9】実施例 2 0 7

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)フェニル-7-クロロ-1-(フラン-2-イル)メチル-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) 実施例 (1) で得られた、2-アミノ-5-クロロ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)ベンジルアルコール (0. 5 g) とフルフラール (0. 1 5 g) をメタノール (1 5 ml) に溶解し、酢酸 (0. 1 g) とシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0. 1 1 g) を加えて 6 0℃ で 4 0 分間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣に水 (3 0 ml) と酢酸エチル (5 0 ml) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-クロロ-2-(フラン-2-イル)メチル)アミノ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)ベンジルアルコール (0. 6 g) が無色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 451(9H, s), 4. 240(2H, s), 4. 303(2H, d, J=6. 2Hz), 4. 73-4. 92(1H, m), 5. 804(1H, s), 6. 04-6. 08(1H, m), 6. 26-6. 33(1H, m), 6. 652(1H, d, J=8. 8Hz), 6. 97-7. 43(7H, m).

(2) (1) で得られた化合物 (0. 6 g) を酢酸エチル (1 5 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (8 ml) を加えて撹拌しながら、塩化フマル酸をモノエチルエステル (0. 2 3 g) を加えた。反応液を 1 0 分間撹拌した後、有機層を分離し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をエタノール (2 0 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0. 4 g) を加えて 6 0 - 7 0℃ で 4 0 分間撹拌した。反応液を酢酸エチル (5 0 ml) で希釈し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3, 5-トランス-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(フラン-2-イル)メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (0. 4 g) が無色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1. 232(3H, t, J=7. 2Hz), 1. 454(9H, s), 2. 769(1H, dd, J=5. 6, 16. 8Hz), 3. 091(1H, dd, J=8. 0, 16. 8Hz), 4. 125(2H, q, J=7. 2Hz), 4. 328(2H, d, J=6. 0Hz), 4. 441(1H, dd, J=5. 8, 7. 9Hz), 4. 638(1H, d, J=15. 4Hz), 5. 411(1H, d, J=15. 4Hz), 5. 566(1H, s), 6. 27-6. 36(2

213

H, m), 6.537(1H, s), 7.08-7.43(7H, m).

(3) (2) で得られた化合物 (0.4 g) をテトラヒドロフラン (3ml) とメタノール (6ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (3ml) を加えて 60℃ で 30 分間撹拌した。反応液を濃縮し、5% 硫酸水素カリウム水溶液で中和し、酢酸エチル (30ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物を N,N-ジメチルホルムアミド (6ml) に溶解し、2-フルオロベンジルアミン (65mg) を加えて、0℃ で撹拌しながら、シアノリン酸ジエチル (88mg) とトリエチルアミン (58mg) を加えた。反応液を室温で 20 分間撹拌した後、水 (30ml) と酢酸エチル (40ml) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物である、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(フラン-2-イル)メチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.15g) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.443(9H, s), 2.699(1H, dd, J=6.2, 14.5Hz), 2.905(1H, dd, J=7.2, 14.5Hz), 4.293(2H, d, J=6.0Hz), 4.33-4.58(3H, m), 4.796(1H, d, J=15.4Hz), 4.85-4.97(1H, m), 5.393(1H, d, J=15.4Hz), 5.538(1H, s), 6.24-6.44(3H, m), 6.516(1H, s), 6.97-7.38(11H, m).

## 【0260】実施例 208

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(フラン-2-イル)メチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 207 で得られた化合物 (0.12g) に 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (2ml) を加えて 2 時間撹拌した。反応液を留去し、残留物に酢酸エチル (30ml) を加えて再び留去した。残留物から表題化合物 (0.11g) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.196(2H, br), 2.712(1H, dd, J=6.0, 14.5Hz), 2.904(1H, dd, J=7.0, 14.5Hz), 3.859(2H, s), 4.33-4.58(3H, m), 4.823(1H, d, J=15.4Hz), 5.361(1H, d, J=15.4Hz), 5.564(1H, s), 6.25-6.57(4H, m), 6.97-7.37(11H, m).

## 【0261】実施例 209

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-1-(チアゾール-5-イル)メチル-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) 実施例 (1) で得られた、2-アミノ-α-

214

(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-クロロベンジルアルコール (1g) とチアゾール-5-カルボキシアルデヒド (0.34g) をメタノール (10ml) に溶解し、酢酸 (0.33g) とシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.21g) を加えて 60℃ で 1 時間撹拌した。反応液を 5% 硫酸水素カリウム水溶液に加えて酢酸エチル (50ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-5-クロロ-2-(チアゾール-5-イル)メチルアミノベンジルアルコール (1.22g) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.438(9H, s), 4.273(2H, d, J=5.4Hz), 4.456(2H, s), 4.89-5.17(2H, br), 5.773(1H, s), 6.580(1H, d, J=8.4Hz), 7.01-7.36(6H, m), 7.539(1H, s), 8.624(1H, s).

(2) (1) で得られた化合物 (1.1g) を酢酸エチル (20ml) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (0.3g) を加えて室温で撹拌しながら、塩化フマル酸モノエチルエステル (0.41g) を加えた。反応液を 1 時間撹拌した後、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をエタノール (20ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.24g) を加えて室温で 20 時間撹拌した。反応液に水 (100ml) と酢酸エチル (100ml) を加えて抽出し、有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3,5-シス及び 3,5-トランス-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1,2,3,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1-(チアゾール-5-イル)メチル-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (0.81g) が無色非結晶性固体の混合物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.249(3H, t, J=7.4Hz), 1.435, 1.449(9H, each s), 2.767(2/3H, dd, J=5.4, 16.8Hz), 2.877(1/3H, dd, J=6.2, 16.8Hz), 3.122(2/3H, dd, J=8.4, 16.8Hz), 3.164(1/3H, 1H, dd, J=8.4, 16.8Hz), 4.09-4.32(4H+2/3H, m), 4.444(2/3H, dd, J=5.4, 8.4Hz), 4.540(1/3H, dd, J=6.2, 8.4Hz), 4.80-4.90(1H, br), 5.034(2/3H, d, J=15.4Hz), 5.401(2/3H, s), 5.658(2/3H, d, J=15.4Hz), 5.855(1/3H, s), 6.546(2/3H, d, J=2.2Hz), 6.91-7.55(6H+1/3H, m), 7.777(1H, s), 8.790(1H, s).

【0262】(3) (2) で得られた化合物 (0.7g) をエタノール (7ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (1.5ml) を加えて 60℃ で 30 分間撹拌した。反応液に水 (100ml) を加えて 5% 硫酸水素カリウムで中和し、酢酸エチル (100ml×2回) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から、3,5-シス及び 3,5-トラン



215

スー 5- (3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-1- (チアゾール-5-イル) メチル-4, 1-ベンゾオキサゼピン-酢酸 (0.36 g) が無色非結晶性固体の混合物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.441(9H, s), 2.74-2.82(4/3H, m), 3.108(2/3H, dd, J=7.6, 16.2Hz), 4.25-4.48 (3H+2/3H, m), 5.05-5.15(1H, br), 5.056(2/3H, d, J=16.2Hz), 5.416(2/3H, s), 5.786(2/3H, d, J=16.2Hz), 5.722(1/3H, s), 6.54-7.52(7H, m), 7.790(1H, s), 8.655(1H, br), 8.788(1H, s).

(4) (3) で得られた化合物 (0.29 g) と 2-フルオロベンジルアミン (67 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、室温で撹拌しながら、シアノリン酸ジエチル (96 mg) とトリエチルアミン

(74 mg) を加えた。反応液を 10 分間撹拌した後、酢酸エチル (50 ml) で希釈し、5% 硫酸水素カリウム水溶液で洗浄し、ついで飽和炭酸水素ナトリウム、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物である、3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) - 5- (3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-1- (チアゾール-5-イル) メチル-2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.2 g) が無色非結晶性固体で得られた。  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.445(9H, s), 2.696(1H, dd, J=5.8, 14.6Hz), 2.929(1H, dd, J=6.8, 14.6Hz), 4.283(2H, d, J=5.6Hz), 4.38-4.60(3H, m), 4.85-4.95(1H, br), 4.989(1H, d, J=15.2Hz), 5.372(1H, s), 5.654(1H, d, J=15.2Hz), 6.20-6.30(1H, br), 6.529(1H, d, J=1.8Hz), 6.95-7.43(10H, m), 7.766(1H, s), 8.773(1H, s),

#### 【0263】実施例 210

3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) - 5- (3-アミノメチルフェニル) - 7-クロロ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-1- (チアゾール-5-イル) メチル-2-オキソ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・酢酸塩

実施例 209 で得られた化合物 (0.1 g) にトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加えて室温で 30 分間撹拌した。反応液を濃縮し、残留物に酢酸エチル (10 ml) を加えて溶解し、この溶液に酢酸 (11 mg) のメタノール (2 ml) 溶液を加えた。溶媒を留去し、残留物にエーテルとヘキサンを加えて表題化合物 (135 mg) を非結晶性固体で析出せしめた。

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 2.72-2.95(2H, m), 4.094(2H, s), 4.416(2H, s), 4.46-4.53(1H, m), 5.184(1H, d, J=15.4Hz), 5.440(1H, s), 5.724(1H, d, J=15.4Hz), 6.435(1H, d, J=2.2Hz), 7.01-7.65(6H, m), 7.821(1H, s), 8.968(1H, s).

216

#### 【0264】実施例 211

N- (2-フルオロベンジル) - 5- (3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

(1) 実施例 97 (1) で得られた化合物 5- (3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステル (0.6 g) のメタノール溶液 (6 ml) に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 ml) を添加し、60℃で 2 時間撹拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酸性化した後、酢酸エチル (50 ml) で 2 回抽出した。全抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより 5- (3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 (0.64 g) を無色非結晶性固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44(9H, s), 3.10-3.49(2H, m), 4.11(1H, t, J=6.4Hz), 4.20-4.36(2H, m), 4.90-5.00(1H, br), 7.16-7.49(7H, m), 9.80(1H, br).

(2) (1) で得られた化合物 (0.57 g) と 2-フルオロベンジルアミン (0.16 g) のジメチルホルムアミド溶液 (5 ml) にシアノリン酸ジエチル (0.22 g) とトリエチルアミン (0.19 g) を添加し、室温で 10 分間撹拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) で希釈し、水、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出液: AcOEt-hexane (1:1)] にて分離精製することにより N- (2-フルオロベンジル) - 5- (3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (0.75 g) を無水非結晶性固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44(9H, s), 3.06(1H, dd, J=6.6, 14.6Hz), 3.18(1H, dd, J=6.6, 14.6Hz), 4.16(1H, dd, J=6.0, 6.6Hz), 4.30(2H, d, J=6.0Hz), 4.47(1H, d, J=5.0, 15.4Hz), 4.61(1H, dd, J=6.6, 15.4Hz), 4.84-4.96(1H, br), 6.70-6.80(1H, br), 7.00-7.41(11H, m), 8.65-8.75(1H, br).

#### 【0265】実施例 212

N- (2-フルオロベンジル) - 5- (3-アミノメチルフェニル) - 7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド・1 塩酸塩

実施例 211 で得られた化合物 N- (2-フルオロベンジル) - 5- (3-tert-ブチルオキシカルボニルアミ

ノメチルフェニル) - 7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (0.16 g) のトリフルオロ酢酸溶液 (2 ml) を室温で 10 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル (20 ml) に溶解した。この溶液に 4 規定塩化水素の酢酸エチル溶液 (0.2 ml) を添加し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジエチルエーテル-ヘキサン (1:1) で洗浄後、ろ取することにより N- (2-フルオロベンジル) - 5- (3-アミノメチルフェニル) - 7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド・1 塩酸塩 (0.13 g) を無色非結晶状固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 3.29-3.32(2H, m), 3.95-4.01(1H, m), 4.23(2H, s), 4.49(2H, s), 7.02-7.85(11H, m).

#### 【0266】実施例 213

(3, 5-トランス) - N- (2-フルオロベンジル) - 5- (3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド実施例 211 で得られた化合物 N- (2-フルオロベンジル) - 5- (3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (0.1 g) のメタノール (2 ml) 溶液に酢酸 (1 ml) とシアノ水素化ホウ素ナトリウム (17 mg) を室温で添加し、60℃で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出液: ヘキサン-酢酸エチル (1:1)] にて分離精製することにより

(3, 5-シス) - N- (2-フルオロベンジル) - 5- (3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (0.08 g) 並びに (3, 5-トランス) - N- (2-フルオロベンジル) - 5- (3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (0.19 g) をそれぞれ無色非結晶状固体として得た。

3, 5-シス体: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.43(9H, s), 2.62(1H, dd, J=7.0, 15.0Hz), 2.77(1H, dd, J=4.8, 15.0Hz), 4.01(1H, dd, J=4.8, 7.0Hz), 4.22(2H, d, J=5.0Hz), 4.46(2H, d, J=6.2Hz), 4.84-4.98(1H, br), 5.19(1H, s), 6.55-6.65(1H, br), 6.82-7.31(11H, m), 7.55-7.65(1H, br).

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>ClF + 0.3H<sub>2</sub>O: C, 62.94; 50

H, 5.74; N, 9.79. Found: C, 62.87; H, 5.86; N, 9.67.

3, 5-トランス体: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44(9H, s), 2.56(1H, dd, J=6.4, 15.0Hz), 2.75(1H, dd, J=6.6, 15.0Hz), 3.82(1H, dd, J=6.4, 6.6Hz), 4.30(2H, d, J=6.2Hz), 4.46(2H, d, J=5.2Hz), 4.90-5.00(1H, br), 5.31(1H, s), 6.62(1H, s), 6.70-6.80(1H, br), 6.94-7.38(10H, m), 8.10-8.20(1H, br).

#### 【0267】実施例 214

(3, 5-トランス) - N- (2-フルオロベンジル) - 5- (3-アミノメチルフェニル) - 7-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド・2 塩酸塩実施例 213 で得られた化合物 (3, 5-トランス) - N- (2-フルオロベンジル) - 5- (3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (0.11 g) のトリフルオロ酢酸溶液 (1 ml) を室温で 10 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル (20 ml) に溶解した。この溶液に 4 規定塩化水素の酢酸エチル溶液 (0.2 ml) を添加し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジエチルエーテル-ヘキサン (1:5) で洗浄後、ろ取することにより (3, 5-トランス) - N- (2-フルオロベンジル) - 5- (3-アミノメチルフェニル) - 7-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド・2 塩酸塩 (97 mg) を無色非結晶状固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 2.92 (1H, d, J=4.0, 16.2Hz), 3.17 (1H, dd, J=8.8, 16.2Hz), 4.22 (2H, s), 4.38 (1H, dd, J=4.0, 8.8Hz), 4.42 (2H, s), 5.85 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=2.2Hz), 7.01-7.83 (10H, m).

#### 【0268】実施例 215

(3, 5-トランス) - N- (2-フルオロベンジル) - 1- (4-ビフェニルメチル) - 5- (3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

(1) 実施例 97 (2) で得られた化合物 1- (4-ビフェニルメチル) - 5- (3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-4, 1-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステル (0.66 g) のメタノール溶液 (6 ml) に酢酸 (3 ml) とシアノ水素化ホウ素ナトリウム (97 mg) を室温で添加し、60℃で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で希釈し、

1 規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより (3,5-トランス)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-4,1-ベンゾジアゼピン-3-酢酸メチルエステル (0.65 g) を無色非結晶状固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.43, 1.44 (total 9H, each s), 2.63 (1H, dd, J=4.6, 16.4Hz), 2.96 (1H, dd, J=8.6, 16.4Hz), 3.70 (3H, s), 3.79 (1H, dd, J=4.6, 8.6Hz), 4.20 (2H, d, J=5.2Hz), 4.25-4.30 (1H, br), 4.70-4.80 (1H, br), 4.82 (1H, s), 4.86 (1H, d, J=14.4Hz), 5.46 (1H, d, J=14.4Hz), 6.49 (1H, s), 6.97-7.58 (15H, m).

(2) (1) で得られた化合物 (0.6 g) のメタノール溶液 (6 ml) に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液

(1.2 ml) を添加し、60℃で1時間攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、酸性化した後、酢酸エチル (50 ml) で2回抽出した。全抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去することにより (3,5-トランス)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 (0.62 g) を無色非結晶状固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.32, 1.34 (total 9H, each s), 2.63 (1H, dd, J=6.0, 17.0Hz), 2.84 (1H, dd, J=8.4, 17.0Hz), 3.68 (1H, dd, J=6.0, 8.4Hz), 4.10 (2H, d, J=5.2Hz), 4.15-4.20 (1H, br), 4.70 (1H, s), 4.72 (1H, d, J=14.8Hz), 5.39 (1H, d, J=14.8Hz), 6.40 (1H, s), 6.84-7.47 (15H, m).

(3) (2) で得られた化合物 (3,5-トランス)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルフェニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-酢酸 (0.53 g) と 2-フルオロベンジルアミン (0.11 g) のジメチルホルムアミド溶液 (5 ml) にシアノりん酸ジエチル (0.15 g) とトリエチルアミン (0.13 g) を添加し、室温で10分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) で希釈し、水、5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出液: ヘキサン-酢酸エチル (3:2)] にて分離生成することにより

(3,5-トランス)-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H

-1,4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (0.48 g) を無色非結晶状固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.43 (9H, s), 2.56 (1H, dd, J=5.4, 15.0Hz), 2.81 (1H, dd, J=7.4, 15.0Hz), 3.82 (1H, dd, J=5.4, 7.4Hz), 4.16 (2H, d, J=7.0Hz), 4.48 (2H, t, J=4.8Hz), 4.76 (1H, s), 4.77 (1H, d, J=14.6Hz), 5.49 (1H, d, J=14.6Hz), 6.46 (1H, s), 6.65-6.75 (1H, m), 6.89-7.56 (19H, m).

#### 【0269】実施例 216

(3,5-トランス)-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド・2塩酸塩

実施例 215 で得られた化合物 (3,5-トランス)-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (0.12 g) のトリフルオロ酢酸溶液 (2 ml) を室温で10分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル (20 ml) に溶解した。この溶液に 4 規定塩化水素の酢酸エチル溶液 (0.2 ml) を添加し、溶媒を減圧下留去した。残渣をエタノール-ジエチルエーテル (1:10) から再結晶することにより (3,5-トランス)-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド・2塩酸塩 (88 mg) を無色粉状結晶として得た。

融点: 210-216℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.97 (1H, dd, J=3.6, 16.0Hz), 3.28 (1H, dd, J=9.4, 16.0Hz), 4.06 (2H, s), 4.35 (1H, dd, J=3.6, 9.4Hz), 4.43-4.45 (2H, m), 4.98 (1H, d, J=14.6Hz), 5.12 (1H, s), 5.58 (1H, d, J=14.6Hz), 6.77 (1H, d, J=2.2Hz), 7.00-7.73 (19H, m).

#### 【0270】実施例 217

(3,5-トランス)-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-4-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド

実施例 215 で得られた化合物 (3,5-トランス)-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド (0.2 g), ヨードメタン

221

( 4 2mg ) , 炭酸カリウム ( 4 6mg ) 並びにジメチルホルムアミド ( 2ml ) の混合物を 6 0℃ で 2 時間撹拌した。反応液を酢酸エチル ( 5 0ml ) で希釈し、水、5 % 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出液 : ヘキサン-酢酸エチル ( 3 : 2 ) ] にて分離生成することにより ( 3, 5-トランス ) -N-( 2-フルオロベンジル ) -1-( 4-ビフェニルメチル ) -5-( 3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルフェニル ) -7-クロロ-4-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-1 H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド ( 0. 2 1 g ) を無色非結晶状固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( C D C l<sub>3</sub> ) δ : 1. 43 ( 9H, s ), 2. 14 ( 3H, s ), 2. 61 ( 1H, dd, J=6. 0, 15. 2Hz ), 2. 87 ( 1H, dd, J=8. 4, 15. 2Hz ), 4. 01 ( 1H, s ), 4. 07 ( 1H, dd, J=6. 0, 8. 4Hz ), 4. 14-4. 2 5 ( 2H, m ), 4. 42 ( 1H, dd, J=6. 6, 15. 4Hz ), 4. 52 ( 1H, dd, J=6. 6, 15. 4Hz ), 4. 70-4. 80 ( 1H, br ), 4. 84 ( 1H, d, J=14. 6Hz ), 5. 48 ( 1H, d, J=14. 6Hz ), 6. 39 ( 1H, s ), 6. 93-7. 57 ( 20 H, m ).

#### 【 0 2 7 1 】 実施例 2 1 8

( 3, 5-トランス ) -N-( 2-フルオロベンジル ) -5-( 3-アミノメチルフェニル ) -1-( 4-ビフェニルメチル ) -7-クロロ-4-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-1 H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド・2塩酸塩

実施例 2 1 7 で得られた化合物 ( 3, 5-トランス ) - ( 2-フルオロベンジル ) -1-( 4-ビフェニルメチル ) -5-( 3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルフェニル ) -7-クロロ-4-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-1 H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド ( 0. 1 g ) のトリフルオロ酢酸溶液 ( 1ml ) を室温で 1 0 分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル ( 2 0ml ) に溶解した。この溶液に 4 規定塩化水素の酢酸エチル溶液 ( 0. 2ml ) を添加し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジエチルエーテル-ヘキサン ( 1 : 1 ) で洗浄後ろ取することにより ( 3, 5-トランス ) -N-( 2-フルオロベンジル ) -5-( 3-アミノメチルフェニル ) -1-( 4-ビフェニルメチル ) -7-クロロ-4-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-1 H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド・2塩酸塩 ( 9 5mg ) を無色非結晶状固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( C D C l<sub>3</sub> ) δ : 2. 15 ( 3H, s ), 2. 62 ( 1H, dd, J=6. 2, 15. 2Hz ), 2. 87 ( 1H, dd, J=8. 6, 15. 2Hz ), 3. 77 ( 2 H, s ), 4. 03 ( 1H, s ), 4. 08 ( 1H, dd, J=6. 2, 8. 6Hz ), 4. 36-4. 55 ( 2H, m ), 4. 83 ( 1H, d, J=14. 6Hz ), 5. 50 ( 1H, d, J=14. 6Hz ), 6. 41 ( 1H, s ), 6. 97-7. 61 ( 19H, m ).

#### 【 0 2 7 2 】 実施例 2 1 9

222

3, 5-トランス-N-( 2-フルオロベンジル ) -1-( 4-ビフェニルメチル ) -5-( 3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルフェニル ) -7-クロロ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-アセトアミド

( 1 ) 実施例 ( 4 ) の ( 1 ) で得られた、2-( 4-ビフェニルメチル ) アミノ-5-クロロ-α-( 3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルフェニル ) ベンジルアルコール ( 0. 5 g ) とチオリンゴ酸 ( 0. 1 4

g ) , 及び p-トルエンスルホン酸 ( 9mg ) をトルエン ( 1 0ml ) に懸濁し、8 0℃ で 1 時間撹拌した。反応液を酢酸エチル ( 5 0ml ) で希釈し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をキシレン ( 1 0ml ) に溶解し、1 5 時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-[ 3-( tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチル ) フェニル ] -7-クロロ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-1-( 4-フェニルベンジル ) -4, 1-ベンゾチアゼピン-3-酢酸 ( 0. 3 1 g ) がシス体とトランス体の混合物で得られた。

NMR ( C D C l<sub>3</sub> ) δ : 1. 308, 1. 338 ( 9H, each s ), 2. 3 6-2. 50 ( 1H, m ), 2. 616 ( 1/2H, d, J=15. 8Hz ), 3. 03-3. 27 ( 1 H, m ), 3. 57-3. 72 ( 1H, m ), 4. 22-4. 40 ( 2H, m ), 4. 655 ( 1/2 × 2H, s ), 4. 792 ( 1/2 × 1H, s ), 4. 981 ( 1/2 × 1H, s ), 5. 00-5. 10 ( 1H, br ), 5. 631 ( 1H, d, J=14. 0Hz ), 6. 55-7. 53 ( 15H, m ).

( 2 ) ( 1 ) で得られた化合物 ( 5. 0 g ) と 2-フルオロベンジルアミン ( 1. 0 g ) を N, N-ジメチルホルムアミド ( 5 0ml ) に溶解し、室温で撹拌しながらシアノリン酸ジエチル ( 1. 4 g ) とトリエチルアミン ( 1. 0 g ) を加えた。反応液を 1 0 分間撹拌した後、

酢酸エチル ( 2 0 0ml ) で希釈し、5 % 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム、水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物である、3, 5-トランス-N-( 2-フルオロベンジル ) -1-( 4-ビフェニルメチル ) -5-( 3-tert-ブチルオキシカルボニルアミノメチルフェニル ) -7-クロロ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-アセトアミド ( 1. 7 g ) が無色結晶として得られた。

融点 : 1 2 3 - 1 2 5℃

NMR ( C D C l<sub>3</sub> ) δ : 1. 437 ( 9H, s ), 2. 353 ( 1H, dd, J=4. 0, 14. 6Hz ), 3. 004 ( 1H, dd, J=10. 2, 14. 6Hz ), 3. 849 ( 1 H, dd, J=4. 0, 10. 2Hz ), 4. 372 ( 1H, d, J=14. 0Hz ), 4. 46-4. 52 ( 2H, m ), 4. 870 ( 2H, s ), 4. 912 ( 1H, s ), 5. 721 ( 1H, d, J=1 4. 0Hz ), 6. 18-6. 25 ( 1H, br ), 6. 634 ( 1H, s ), 6. 69-6. 73 ( 1 H, br ), 6. 94-7. 60 ( 19H, m ).

#### 【 0 2 7 3 】 実施例 2 2 0

50 3, 5-トランス-N-( 2-フルオロベンジル ) -5

223

— (3-アミノメチルフェニル) — 1 — (4-ビフェニルメチル) — 7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 219 で得られた化合物 (0.35 g) にトリフルオロ酢酸 (4 ml) を加えて室温で 10 分間撹拌した。反応液を留去し、残留物を酢酸エチル (30 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウムで洗浄し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物に 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) を加えて塩酸塩とし、エーテルとヘキサンから無色結晶 (0.32 g) が得られた。

融点: 280-283℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.355 (1H, dd, J=3.2, 14.2Hz), 3.004 (1H, dd, J=9.8, 14.2Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 4.331 (1H, dd, J=6.2, 13.4Hz), 4.381 (1H, s), 4.46-4.52 (2H, m), 4.874 (2H, s), 5.762 (1H, dd, J=5.0, 13.4Hz), 6.15-6.25 (1H, br), 6.66-7.59 (20H, m).

【0274】実施例 221

3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) — 1 — (4-ビフェニルメチル) — 5- (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) — 7-クロロ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-アセトアミド-S-オキシド

実施例 219 で得られた化合物 (1.18 g) を酢酸エチル (50 ml) に溶解し、m-クロロ過安息香酸 (0.27 g) を加えて 0℃ で 5 分間撹拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) で希釈し、亜硫酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、1 規定水酸化ナトリウム、水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製したところ、表題化合物のジアステレオマーが分離され、非極性体 (0.3 g) が無色結晶として、又、極性物質 (0.5 g) が非結晶性固体で各々得られた。

非極性異性体:

融点: 214-215℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.431 (9H, s), 2.865 (1H, dd, J=2.6, 15.0Hz), 3.369 (1H, dd, J=11.4, 15.0Hz), 3.606 (1H, dd, J=2.6, 11.4Hz), 4.02-4.08 (2H, m), 4.210 (1H, s), 4.39-4.53 (3H, m), 4.61-4.70 (1H, br), 5.762 (1H, d, J=14.4Hz), 6.05-6.15 (1H, br), 6.75-7.56 (20H, m).

極性異性体:

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.434 (9H, s), 2.773 (1H, dd, J=5.0, 15.0Hz), 3.992 (1H, dd, J=5.0, 9.2Hz), 4.05-4.11 (2H, m), 4.46-4.52 (3H, m), 6.40-6.50 (1H, br), 6.70-7.60 (20H, m).

【0275】実施例 222

3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) — 5- (3-アミノメチルフェニル) — 1 — (4-ビフェニルメチル) — 7-クロロ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ

224

— 2-オキソ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-アセトアミド S-オキシド・塩酸塩

実施例 221 で得られた非極性異性体 (0.1 g) にトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加えて室温で 30 分間撹拌した。反応液を濃縮し、残留物を酢酸エチル (10 ml) を加えて溶解し、4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液)

(0.1 ml) を加えて再び濃縮した。残留物をエーテルとエタノールで処理し、表題化合物の非極性異性体 (91 mg) が無色結晶で得られた。

10 融点: 182-186℃

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 2.850 (1H, dd, J=2.2, 14.8Hz), 3.415 (1H, dd, J=11.0, 14.8Hz), 3.560 (1H, dd, J=2.2, 11.0Hz), 3.956 (2H, s), 4.34-4.52 (2H, m), 4.641 (1H, d, J=14.2Hz), 4.749 (1H, s), 5.723 (1H, d, J=14.2Hz), 6.616 (1H, d, J=8.0Hz), 6.982 (1H, d, J=2.0Hz), 7.07-7.76 (19H, m).

実施例 221 で得られた極性異性体 (0.1 g) を同様に処理し、表題化合物の極性異性体 (63 mg) が無色結晶で得られた。

20 融点: 201-204℃

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 2.844 (1H, dd, J=6.0, 16.2Hz), 3.200 (1H, dd, J=9.6, 16.2Hz), 3.867 (1H, d, J=13.0Hz), 3.962 (1H, d, J=13.0Hz), 4.008 (1H, dd, J=6.0, 9.6Hz), 4.421 (2H, s), 4.652 (1H, d, J=14.4Hz), 4.683 (1H, s), 5.851 (1H, d, J=14.4Hz), 6.810 (1H, br), 6.859 (1H, d, J=2.0Hz), 7.06-7.75 (19H, m).

【0276】実施例 223

3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) — 1 — (4-ビフェニルメチル) — 5- (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) — 7-クロロ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-アセトアミド S-ジオキシド

実施例 219 で得られた、3, 5-トランス-N- (2-フルオロベンジル) 5- (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) — 1 — (4-ビフェニルメチル) — 7-クロロ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-アセトアミド (0.3 g) を酢酸エチル (3 ml) に溶解し、m-クロロ過安息香酸 (0.14 g) を加えて 0℃ で 30 分間撹拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) で希釈し、飽和亜硫酸水素ナトリウム、1 規定水酸化ナトリウム、水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた結晶を酢酸エチルとヘキサンから再結晶して表題化合物 (0.18 g) が無色結晶で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.432 (9H, s), 2.827 (1H, dd, J=3.4, 15.8Hz), 3.331 (1H, dd, J=10.2, 15.8Hz), 4.03-4.06 (2H, m), 4.443 (1H, d, J=13.6Hz), 4.48-4.62 (4H, m), 5.897 (1H, d, J=13.6Hz), 6.15-6.25 (1H, br), 6.87-7.57 (21H, m).

50

## 【 0 2 7 7 】 実施例 2 2 4

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ピフェニルメチル)-7-クロロ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-アセトアミド S-ジオキシド・塩酸塩

実施例 2 2 3 で得られた化合物 (0.1 g) にトリフルオロ酢酸 (1 ml) を加えて室温で 10 分間撹拌した。反応液を濃縮し、残留物を酢酸エチル (5 ml) に溶解し、4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (0.1 ml) を加えた。溶媒を留去し、得られた結晶をエタノールとエーテルから再結晶して表題化合物 (8.5 mg) が無色結晶で得られた。

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 2.832 (1H, dd, J=3.2, 15.6 Hz), 3.348 (1H, dd, J=11.2, 15.6 Hz), 3.863 (1H, d, J=13.6 Hz), 3.972 (1H, d, J=13.6 Hz), 4.378 (1H, d, J=15.8 Hz), 4.487 (1H, d, J=15.8 Hz), 4.527 (1H, dd, J=3.2, 11.2 Hz), 4.682 (1H, d, J=14.2 Hz), 4.733 (1H, s), 5.848 (1H, d, J=14.2 Hz), 6.81-7.86 (21H, m).

## 【 0 2 7 8 】 実施例 2 2 5

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(3, 4-ジベンジルオキシベンジル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾキサゼピン-3-アセトアミド

(1) 3, 4-ジベンジルオキシベンズアルデヒド 3, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド (5.0 g)、臭化ベンジル (14.8 g)、炭酸カリウム (13 g)、及び N,N-ジメチルホルムアミド (120 ml) の混合物を 60℃ で 2 時間撹拌した。反応液に冷水 (200 ml) を加えて酢酸エチル (150 ml) で抽出した。有機層を 5% 炭酸水素カリウム水溶液で洗浄後、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から 3, 4-ジベンジルオキシベンズアルデヒド (10.5 g) が無色結晶で得られた。

融点: 87-88℃

実施例 1 (2) で得られた、2-アミノ-5-クロロ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)ベンジルアルコール (0.6 g) と 3, 4-ジベンジルオキシベンズアルデヒド (0.55 g) をメタノール (20 ml) に溶解し、酢酸 (0.12 g) とシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.13 g) を加えて 60℃ で 1.5 時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣に水 (50 ml) と酢酸エチル (80 ml) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から、2-(3, 4-ジベンジルオキシベンジル)アミノ-5-クロロ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)ベンジルアルコール (0.83 g) が無色結晶で得られた。

融点: 118-120℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.436 (9H, s), 4.125 (2H, s), 4.267 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.75-4.92 (1H, m), 5.071 (2H, s), 5.137 (2H, s), 5.741 (1H, s), 6.44-7.52 (10H, m).

【 0 2 7 9 】 (2) (1) で得られた 2-(3, 4-ジベンジルオキシベンジル)アミノ-5-クロロ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)ベンジルアルコール (0.75 g) を酢酸エチル

(20 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (10 ml) を加えて撹拌しながら、塩化フマル酸モノエチルエステル (0.19 g) を加えた。反応液を 30 分間撹拌した後、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物にエタノール (30 ml) を加えて溶解し、炭酸カリウム (0.6 g) を加えて 60℃ で 40 分間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチル (50 ml) と水 (60 ml) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し、先に溶出される部分から、3, 5-シス-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-

1-(3, 4-ジベンジルオキシベンジル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾキサゼピン-3-酢酸エチル

エステル (0.15 g) が無色油状物で得られた。  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.251 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.425 (9H, s), 2.858 (1H, dd, J=5.2, 16.7 Hz), 3.256 (1H, dd, J=8.6, 16.7 Hz), 3.456 (1H, d, J=15.8 Hz), 4.04-4.37 (4H, m), 4.55-4.66 (2H, m), 4.88-5.06 (1H, m), 5.099 (2H, s), 5.855 (1H, s), 6.52-7.47 (20H, m).

ついで溶出される部分から、3, 5-トランス-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(3, 4-ジベンジルオキシベンジル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (0.6 g) が無色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.259 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.443 (9H, s), 2.760 (1H, dd, J=5.2, 16.7 Hz), 3.147 (1H, dd, J=8.6, 16.7 Hz), 4.124 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.276 (2H, d, J=6.2 Hz), 4.454 (1H, dd, J=5.0, 8.7 Hz), 4.897 (1H, d, J=14.8 Hz), 5.104 (2H, s), 5.148 (2H, s), 5.165 (1H, d, J=14.8 Hz), 5.366 (1H, s), 6.498 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.68-7.47 (19H, m).

【 0 2 8 0 】 (3) (2) で得られたトランス体 (0.6 g) をエタノール (15 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (4 ml) を加えて 60℃ で 50 分間撹拌した。反応液を濃縮し、5%-硫酸水素カリウムで中和し、酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3, 5-トランス-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(3, 4-ジベンジルオキシベンジル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-

ーテトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 (0.38 g) が無色非結晶性固体として得られた。  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.436(9H, s), 2.75-3.25(2H, m), 4.275(2H, d, J=6.2Hz), 4.34-4.46(1H, m), 4.794(1H, d, J=14.6Hz), 4.87-5.05(1H, m), 5.079(2H, s), 5.141(2H, s), 5.244(1H, d, J=14.6Hz), 5.341(1H, s), 6.488(1H, br), 6.68-7.47(19H, m).

(4) (3) で得られた化合物 (0.35 g) と 2-フルオロベンジルアミン (68 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (8 ml) に溶解し、0℃で撹拌しながら、シアノリン酸ジエチル (90 mg) とトリエチルアミン (60 mg) を加えた。反応液を室温で 30 分間撹拌した後、水 (60 ml) を加えて酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (0.36 g) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.433(9H, s), 2.698(1H, dd, J=5.8, 14.6Hz), 4.236(2H, d, J=5.8Hz), 4.34-4.62(3H, m), 4.796(1H, d, J=14.6Hz), 4.83-4.97(1H, m), 5.069(2H, s), 5.139(2H, s), 5.221(1H, d, J=14.6Hz), 5.333(1H, s), 6.243(1H, t, J=6.0Hz), 6.482(1H, d, J=2.4Hz), 6.67-7.47(23H, m).

#### 【0281】実施例 226

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(3,4-ジベンジルオキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 225 で得られた化合物 (50 mg) に 4 規定塩酸 (酢酸エチル溶液) (2 ml) を加えて 30 分間撹拌した。反応液を濃縮し、残留物に酢酸エチル (20 ml) を加えて再び留去した。残留物から表題化合物 (40 mg) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.348(2H, br), 2.716(1H, dd, J=5.8, 14.6Hz), 2.933(1H, dd, J=7.2, 14.6Hz), 3.802(2H, br), 4.33-4.58(3H, m), 4.775(1H, d, J=14.6Hz), 5.055(2H, s), 5.124(2H, s), 5.234(1H, d, J=14.6Hz), 5.345(1H, s), 6.397(1H, t, J=5.8Hz), 6.495(1H, d, J=2.2Hz), 6.68-7.47(23H, m).

#### 【0282】実施例 227

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(3,4-ジヒドロキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例 225 で得られた、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-

(3,4-ジベンジルオキシベンジル)-2-オキソ-

1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.26 g) を酢酸エチル (10 ml) とメタノール (2 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50 mg) を加えて水素雰囲気下に 40 分間撹拌した。反応液を濾過し、濾液を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から表題化合物

(0.2 g) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.438(9H, br), 2.669(1H, dd, J=6.0, 14.4Hz), 2.880(1H, dd, J=7.2, 14.4Hz), 4.05-4.62(5H, m), 4.92-5.25(2H, m), 5.38-5.86(1H, m), 6.28-7.45(14H, m).

#### 【0283】実施例 228

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(3,4-ジヒドロキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 227 で得られた化合物 (0.17 g) に 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (2 ml) を加えて 30 分間撹拌した。反応液を留去すると残留物から表題化合物

(0.16 g) が無色非結晶性固体として得られた。  
NMR (D<sub>2</sub>O-DMSO) δ: 2.620(1H, dd, J=5.8, 15.2Hz), 2.833(1H, dd, J=7.4, 15.2Hz), 3.92-4.45(5H, m), 4.686(1H, d, J=14.4Hz), 5.339(1H, d, J=14.4Hz), 5.451(1H, s), 6.360(1H, d, J=2.0Hz), 6.42-7.72(13H, m), 8.401(2H, br), 8.549(1H, br), 8.65-9.25(1H, m).

#### 【0284】実施例 229

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(4-ベンジルオキシベンジル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) 実施例 81 (3) で得られた、2-アミノ-5-クロロ-α-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)ベンジルアルコール (1.0 g) と 4-ベンジルオキシベンズアルデヒド (0.65 g) をメタノール (20 ml) に溶解し、酢酸 (0.2 g) とシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.2 g) を加えて 60℃で 50 分間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣に水 (50 ml) と酢酸エチル (60 ml) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(4-ベンジルオキシベンジル)アミノ-5-クロロ-α-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ)ベンジルアルコール (1.05 g) が無色結晶で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.450(9H, s), 4.164(2H, s), 4.317(2H, d, J=5.4Hz), 4.88-4.92(1H, m), 5.046(2H, s), 5.797(1H, s), 6.538(1H, d, J=8.6Hz), 6.83-7.47(15H, m).

(2) (1) で得られた化合物 (0.9 g) を酢酸エチル (30 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (10 ml) を加えて攪拌しながら、塩化フマル酸モノエチルエステル (0.29 g) を加えた。反応液を 30 分間攪拌した後、有機層を分離し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をエタノール (20 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.7 g) を加えて 60℃ で 40 分間攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル (50 ml) と水 (50 ml) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をエタノール (20 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.7 g) を加えて 60℃ で 40 分間攪拌した。反応液を濃縮し、水 (60 ml) と酢酸エチル (50 ml) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、先に溶出される部分から、3, 5-シス-1-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (0.2 g) が無色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.261 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.439 (9H, s), 2.872 (1H, dd, J=7.8, 16.7 Hz), 3.188 (1H, dd, J=7.8, 16.7 Hz), 3.722 (1H, d, J=16.0 Hz), 4.14 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.55-4.73 (2H, m), 4.77-4.92 (1H, m), 5.03 (2H, s), 5.870 (1H, s), 6.78-7.47 (16H, m).

後で溶出される部分から、3, 5-トランス-1-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (0.85 g) が無色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.245 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.466 (9H, s), 2.758 (1H, dd, J=5.6, 16.8 Hz), 3.102 (1H, dd, J=8.2, 16.8 Hz), 4.124 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.336 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.450 (1H, dd, J=5.6, 8.2 Hz), 4.745 (1H, d, J=14.6 Hz), 4.83-4.96 (1H, m), 5.044 (2H, s), 5.365 (1H, s), 5.430 (1H, d, J=14.6 Hz), 6.508 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.84-7.47 (15H, m).

【0285】 (3) (2) で得られた、3, 5-トランス-1-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (0.85 g) をテトラヒドロフラン (5 ml) とメタノール (10 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (3 ml) を加えて 60℃ で 50 分間攪拌した。反応液を水 (80 ml) で希釈し、5%炭酸水素カリウムで中和し、酢酸エチル (60 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物を

シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3, 5-トランス-1-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 (0.55 g) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.462 (9H, s), 2.831 (1H, dd, J=5.0, 16.7 Hz), 3.147 (1H, dd, J=8.0, 16.7 Hz), 4.333 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.412 (1H, dd, J=5.2, 8.0 Hz), 4.776 (1H, d, J=14.6 Hz), 4.83-4.98 (1H, m), 5.037 (2H, s), 5.373 (1H, s), 5.405 (1H, d, J=14.6 Hz), 6.518 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.83-7.47 (15H, m).

(4) (3) で得られた化合物 (0.55 g) と 2-フルオロベンジルアミン (0.13 g) を N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、0℃ で攪拌しながら、シアノリン酸ジエチル (0.16 g) とトリエチルアミン (0.11 g) を加えた。反応液を室温で 30 分間攪拌した後、水 (50 ml) と酢酸エチル (80 ml) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物である、3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.55 g) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.472 (9H, s), 2.694 (1H, dd, J=6.4, 14.5 Hz), 2.897 (1H, dd, J=7.0, 14.5 Hz), 4.333 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.38-4.62 (2H, m), 4.691 (1H, d, J=14.6 Hz), 5.036 (2H, s), 5.332 (1H, s), 5.436 (1H, d, J=14.6 Hz), 6.23-6.35 (1H, m), 6.481 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.83-7.47 (19H, m).

#### 【0286】実施例 230

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-アミノメチルフェニル)-1-(4-ベンジルオキシベンジル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 229 で得られた、3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (50 mg) を酢酸エチル (1 ml) に溶解し、4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (2 ml) を加えて、30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチル (20 ml) を加えて再び留去した。残留物から表題化合物 (38 mg) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.677 (1H, dd, J=6.0, 14.5 Hz),



231

2.894(1H, dd, J=7.2, 14.5Hz), 3.35-4.05(4H, m), 4.32-4.58(3H, m), 4.722(1H, d, J=14.8Hz), 5.019(2H, s), 5.347(1H, d, J=14.8Hz), 5.354(1H, s), 6.478(1H, d, J=2.2Hz), 6.62-6.63(1H, m), 6.83-7.45(19H, m).

## 【0287】実施例231

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(4-ヒドロキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例230で得られた、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド(0.45g)を酢酸エチル(20ml)とメタノール(5ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(0.1g)を加えて水素雰囲気下に50分間撹拌した。反応液を濾過し、濾液を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から表題化合物(0.36g)が無色非結晶性固体として得られた。

NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ: 1.465(9H, s), 2.732(1H, dd, J=6.4, 14.6Hz), 2.878(1H, dd, J=6.8, 14.6Hz), 4.296(2H, d, J=5.8Hz), 4.33-4.67(4H, m), 4.85-5.03(1H, m), 5.263(1H, s), 5.403(1H, d, J=14.4Hz), 6.445(1H, d, J=2.2Hz), 6.48-6.76(1H, m), 6.63-7.37(19H, m).

## 【0288】実施例232

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(4-ヒドロキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例231で得られた、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(4-ヒドロキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド(0.16g)を酢酸エチル(2ml)に溶解し、4規定塩化水素(酢酸エチル溶液)(3ml)を加えて、30分間撹拌した。反応液を濃縮し、残留物にエーテルで処理すると表題化合物(0.14g)が無色非結晶性固体として得られた。

NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ: 2.734(1H, dd, J=6.2, 14.8Hz), 2.889(1H, dd, J=7.0, 14.8Hz), 3.93(2H, br), 4.32-4.50(3H, m), 4.639(1H, d, J=14.4Hz), 5.325(1H, s), 5.434(1H, d, J=14.4Hz), 6.448(1H, s), 6.78-7.62(14H, m).

## 【0289】実施例233

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-メトキシフェニル)-

232

7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) 4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-プロモアニソール

3-プロモ-4-メトキシベンズアルデヒド(5.0g)をメタノール(100ml)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(0.5g)を加えて室温で30分間撹拌した。反応液を濃縮し、水(100ml)と酢酸エチル(15ml)を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をトルエン(80ml)に溶解し、塩化チオニル(2.8g)とピリジン(0.5ml)を加えて室温で40分間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分解し、有機層を分離し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、留去した。残留物をN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶解し、フタルイミドカリウム(5.2g)を加えて80℃で1時間撹拌した。反応液に冷却水を加えて酢酸エチル(150ml)で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をエタノール(150ml)とテトラヒドロフラン

(20ml)に溶解し、飽和ヒドラジン(2ml)を加えて、80℃で2時間撹拌した。不溶物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣に酢酸エチル(150ml)と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200ml)を加えて振り混ぜた。有機層を分離し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物を酢酸エチル(60ml)とテトラヒドロフラン(20ml)に溶解し、2-炭酸-ジ-tert-ブチル(4.6g)を加えて40分間撹拌した。反応液を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-プロモアニソール(5.7g)が無色油状物で得られた。  
NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ: 1.460(9H, s), 3.885(3H, s), 4.227(2H, d, J=6.0Hz), 4.70-4.93(1H, m), 6.853(1H, d, J=8.4Hz), 7.198(1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.472(1H, d, J=2.0Hz).

【0290】(2) 2-アミノ-4-クロロ-5'-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2'-メトキシベンゾフェノン

(1)で得られた、4-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-プロモアニソール(5.5g)とN-メチル-N-メチルオキシ-2-アミノ-4-クロロベンズアミド(4.09g)をテトラヒドロフラン(120ml)に溶解した溶液を-78℃に冷却し、撹拌しながらn-ブチルリチウム(1.6モル/L, ヘキサン溶液)(57ml)を40分間で滴下した。反応液に水(150ml)と酢酸エチル(200ml)を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、2-アミノ-4-クロロ-5'-tert-ブトキシ

233

カルボニルアミノメチル-2'-メトキシベンゾフェノン (5.5 g) が黄色油状物として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.448(9H, s), 3.762(3H, s), 4.280(2H, d, J=6.0Hz), 4.78-4.93(1H, m), 6.421(2H, br), 6.62-7.43(6H, m).

(3) (2) で得られた化合物 (5.5 g) をメタノール (60 ml) に溶解し、室温で撹拌しながら水素化ホウ素ナトリウム (1.5 g) を加えた。反応液を濃縮し、酢酸エチル (80 ml) と水 (100 ml) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から、2-アミノ-5-クロロ-α-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-メトキシ) ベンジルアルコール (5.6 g) が無色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.438(9H, s), 3.857(3H, s), 4.217(2H, d, J=5.8Hz), 4.73-4.92(1H, m), 5.981(1H, s), 6.607(1H, d, J=8.4Hz), 6.85-7.33(5H, m).

【0291】(4) (3) で得られた化合物 (2.5 g) と 4-フェニルベンズアルデヒド (1.2 g) をメタノール (40 ml) に溶解し、撹拌しながら酢酸 (0.45 g) とシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.48 g) を加えた。反応液を 60℃ で 30 分間撹拌した後、濃縮し、水 (100 ml) と酢酸エチル (120 ml) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から 2-(4-ビフェニルメチル)-5-クロロ-α-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシ) ベンジルアルコール (3.3 g) が無色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.426(9H, s), 3.732(3H, s), 4.210(2H, d, J=5.8Hz), 4.35(2H, s), 4.65-4.85(1H, m), 6.035(1H, s), 6.701(1H, d, J=8.6Hz), 6.84-7.63(14H, m).

(5) (4) で得られた化合物 (3.3 g) を酢酸エチル (30 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (20 ml) を加えて撹拌しながら、塩化フマル酸モノエチルエステル (1.05 g) を加えた。反応液を 20 分間撹拌した後、有機層を分離し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をエタノール (80 ml) に溶解し、炭酸カリウム (3.5 g) を加えて 60℃ で 1.5 時間撹拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル (100 ml) と水 (80 ml) を加えて抽出した。有機層

を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3,5-トランス-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-メトキシフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (3.5 g) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.260(3H, t, J=7.4Hz), 1.466(9H, s), 2.805(1H, dd, J=5.2, 16.6Hz), 3.173(1H, dd, J=8.

234

6, 16.6Hz), 3.397(3H, s), 4.160(2H, q, J=7.4Hz), 4.298(2H, d, J=5.6Hz), 4.507(1H, dd, J=5.2, 8.6Hz), 4.72-4.92(1H, m), 4.965(1H, d, J=15.0Hz), 5.505(1H, d, J=15.0Hz), 5.911(1H, s), 6.546(1H, s), 6.752(1H, d, J=8.4Hz), 7.23-7.63(13H, m).

【0292】(6) (5) で得られた化合物 (3.3 g) をテトラヒドロフラン (30 ml) とメタノール (50 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (20 ml) を加えて 60℃ で 40 分間撹拌した。反応液を濃縮し、水 (100 ml) で希釈した後、5% 硫酸水素カリウム水溶液で中和し、酢酸エチル (150 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3,5-トランス-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-メトキシフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 (1.7 g) が無色非結晶性固体として得られた。

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.446(9H, s), 2.84-3.23(2H, m), 3.404(3H, s), 4.283(2H, d, J=5.6Hz), 4.43-4.85(2H, m), 4.941(1H, d, J=15.0Hz), 5.517(1H, d, J=15.0Hz), 5.914(1H, s), 6.544(1H, s), 6.741(1H, d, J=8.4Hz), 7.13-7.58(13H, m).

(7) (6) で得られた化合物 (0.3 g) と 2-フルオロベンジルアミン (68 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、0℃ で撹拌しながら、シアノリン酸ジエチル (90 mg) とトリエチルアミン (80 mg) を加えた。反応液を室温で 20 分間撹拌した後、氷水と酢酸エチル (50 ml) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物である、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-メトキシフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.21 g) が無色非結晶性固体として得られた。

40 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.454(9H, s), 2.738(1H, dd, J=5.4, 14.4Hz), 2.994(1H, dd, J=7.8, 14.4Hz), 3.380(3H, s), 4.244(2H, d, J=6.0Hz), 4.37-4.65(3H, m), 4.73-4.85(1H, m), 4.903(1H, d, J=15.2Hz), 5.517(1H, d, J=15.2Hz), 5.891(1H, s), 6.28-6.42(1H, m), 6.542(1H, d, J=1.8Hz), 6.750(1H, d, J=8.6Hz), 6.96-7.58(17H, m).

#### 【0293】実施例 234

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(5-アミノメチル-2-メトキシフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピ

50

235

## ン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 233 で得られた、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ピフェニルメチル)-5-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-メトキシフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.16 g) に 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (2 ml) を加えて 30 分間撹拌した。反応液を濃縮し、残留物に酢酸エチル (30 ml) を加えて留去した。残留物から表題化合物 (0.14 g) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.765 (1H, dd, J=5.6, 14.4 Hz), 2.991 (1H, dd, J=7.6, 14.4 Hz), 3.391 (3H, s), 3.62-4.05 (2H, m), 4.38-4.62 (3H, m), 4.900 (1H, d, J=15.2 Hz), 5.516 (1H, d, J=15.2 Hz), 5.909 (1H, s), 6.45-6.63 (2H, m), 6.752 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.92-7.62 (17H, m).

## 【0294】実施例 235

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(2-ベンジルオキシベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) 実施例 1 (2) で得られた、2-アミノ-5-クロロ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) ベンジルアルコール (0.5 g) と 2-ベンジルオキシベンズアルデヒド (0.7 g) をメタノール (20 ml) に溶解し、酢酸 (0.15 g) とシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.16 g) を加えて 60℃ で 40 分間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣に水 (50 ml) と酢酸エチル (60 ml) を加えて抽出した。有機層を分離し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(2-ベンジルオキシベンジルアミノ)-5-クロロ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) ベンジルアルコール (1.05 g) が無色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.441 (9H, s), 4.248 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.328 (2H, br), 5.061 (2H, s), 5.749 (1H, s), 6.554 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.82-7.52 (14H, m).

(2) (1) で得られた化合物 (1.05 g) を酢酸エチル (40 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (20 ml) を加えて、撹拌しながら、塩化フマル酸モノエチルエステル (0.33 g) の酢酸エチル (2 ml) 溶液を滴下した。反応液を 20 分間撹拌した後、有機層を分離し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をエタノール (30 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.7 g) を加えて、60℃ で 1.5 時間撹拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル (50 ml) と水 (50 ml) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラ

236

ムクロマトグラフィーで精製し、先に溶出される部分から、3,5-シス-1-(2-ベンジルオキシベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (0.15 g) が無色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.233 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.422 (9H, s), 2.862 (1H, dd, J=5.8, 16.6 Hz), 3.199 (1H, dd, J=8.0, 16.6 Hz), 3.958 (1H, d, J=16.6 Hz), 4.03-4.22 (4H, m), 4.456 (1H, d, J=16.6 Hz), 4.666 (1H, dd, J=5.8, 8.0 Hz), 4.72-4.88 (1H, m), 4.942 (2H, s), 5.876 (1H, s), 6.82-7.45 (16H, m).

後に溶出される部分から、3,5-トランス-1-(2-ベンジルオキシベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (0.45 g) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.240 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.423 (9H, s), 2.749 (1H, dd, J=5.2, 16.7 Hz), 3.109 (1H, dd, J=8.2, 16.7 Hz), 4.132 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.311 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.481 (1H, dd, J=5.4, 8.4 Hz), 4.73-4.85 (1H, m), 4.899 (1H, d, J=11.4 Hz), 5.021 (1H, d, J=11.4 Hz), 5.178 (1H, d, J=15.0 Hz), 5.289 (1H, d, J=15.0 Hz), 5.583 (1H, s), 6.465 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.83-7.48 (15H, m).

【0295】(3) (2) で得られた、3,5-シス体と 3,5-トランス体の混合物 (0.7 g) をテトラヒドロフラン (5 ml) と、エタノール (10 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (3 ml) を加えて 60℃ で 30 分間撹拌した。反応液を濃縮し、水 (20 ml) で希釈し、5%硫酸水素カリウム水溶液で酸性として、酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から、3,5-シス及び 3,5-トランス-1-(2-ベンジルオキシベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 (0.62 g) が無色非結晶性固体の混合物として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.412 (9×1/5H, s), 1.454 (9×4/5H, s), 2.75-3.26 (2H, m), 3.85-4.63 (4H, m), 4.75-5.36 (4H, m), 5.597 (4/5H, s), 5.894 (1/5H, s), 6.466 (1/5H, br), 6.75-7.45 (15/5H, m).

(4) (3) で得られた化合物 (0.6 g) と 2-フルオロベンジルアミン (0.14 g) を N,N-ジメチルホルムアミド (8 ml) に溶解し、0℃ で撹拌しながら、シアノリン酸ジエチル (0.18 g) とトリエチルアミン (0.12 g) を加えた。反応液を室温で 30 分間撹拌した後、水 (40 ml) と酢酸エチル (50 ml) を加え

て抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物である、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(2-ベンジルオキシベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド(0.5g)が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.450(9H, s), 2.680(1H, dd, J=5.8, 14.2Hz), 2.912(1H, dd, J=7.21, 14.2Hz), 4.278(2H, d, J=6.0Hz), 4.32-4.61(3H, m), 4.73-5.36(5H, m), 5.552(1H, s), 6.23-6.38(1H, m), 6.442(1H, d, J=2.4Hz), 6.88-7.43(19H, m).

融点: 173-174℃

#### 【0296】実施例236

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-4-(3-アミノメチルフェニル)-1-(2-ベンジルオキシベンジル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例235で得られた、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(2-ベンジルオキシベンジル)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド(0.1g)に4規定塩化水素(酢酸エチル溶液)(3ml)を加えて40分間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチル(30ml)を加えて留去した。残留物から表題化合物(92mg)が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.701(1H, dd, J=5.8, 14.4Hz), 2.918(1H, dd, J=7.2, 14.4Hz), 3.846(2H, br), 4.33-4.62(3H, m), 4.899(1H, d, J=11.6Hz), 5.016(1H, d, J=11.6Hz), 5.154(1H, d, J=15.4Hz), 5.276(1H, d, J=15.4Hz), 5.584(1H, s), 6.385(1H, m), 6.473(1H, d, J=2.2Hz), 6.82-7.45(19H, m).

#### 【0297】実施例237

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(2-ヒドロキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例235で得られた、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(2-ベンジルオキシベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド(0.45g)を酢酸エチル(20ml)とメタノール(5ml)に溶解し、10%パラジウム炭素

(0.15g)を加えて、水素雰囲気下に1.5時間撹拌した。反応液を濾過し、濾液を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から表題化合物(0.32g)が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.448(9H, s), 2.677(1H, dd, J=6.0, 14.6Hz), 2.919(1H, dd, J=7.6, 14.6Hz), 4.244(2H, d, J=5.6Hz), 4.34-4.85(5H, m), 5.070(2/3H, s), 5.115(1/3H, s), 5.496(2/3H, s), 5.569(1/3H, s), 6.12-6.26(1H, m), 6.46-7.55(15H, m).

#### 【0298】実施例238

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-(2-ヒドロキシベンジル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩実施例237で得られた化合物(0.28g)に4規定塩化水素(酢酸エチル溶液)(4ml)を加えて、40分間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチル(30ml)を加えて留去した。残留物から表題化合物(0.18g)が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.62-2.98(2H, m), 3.72-3.95(2H, m), 4.25-4.66(4H, m), 5.231(1H, s), 5.47-5.62(1H, m), 6.32-6.44(1H, m), 6.48-7.55(15H, m).

#### 【0299】実施例239

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(N-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-5-プロモ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(0.9g)、N-メチル-N-メチルオキシ-2-アミノ-5-クロロベンズアミド(0.68g)をテトラヒドロフラン

(15ml)に溶解した溶液を-78℃に冷却し、撹拌しながらn-ブチルリチウム(1.6モル、ヘキサン溶液)(9ml)を30分間で滴下した。反応液に水(50ml)を加えて分解し、酢酸エチル(80ml)で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(N-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)カルボニル-4-クロロアニリン(0.26g)が黄色結晶として得られた。

融点: 159-160℃

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.490(9H, s), 2.730(2H, t, J=5.8Hz), 3.593(2H, t, J=6.0Hz), 4.648(2H, s), 6.425(2H, br), 6.685(1H, d, J=8.8Hz), 7.08-7.32(5H, m).

(2) (1)で得られた化合物(0.24g)をメタノール(8ml)に溶解し、撹拌しながら水素化ホウ素ナ

トリウム (0.05 g) を加えた。反応液を 20 分間攪拌した後、濃縮し、酢酸エチル (20 ml) と水 (30 ml) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物から、2-アミノ-5-クロロ- $\alpha$ -(N-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)ベンジルアルコール (0.22 g) が無色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.476 (9H, s), 2.46-2.93 (2H, m), 3.57 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.85-4.20 (2H, m), 4.606 (2H, s), 5.955 (1H, s), 6.60-7.42 (6H, m).

【0300】(3) (2) で得られた化合物 (0.22 g) 及び 4-フェニルベンズアルデヒド (0.13 g) をメタノール (10 ml) に溶解した溶液に、酢酸 (0.05 g) とシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.05 g) を加えて 60°C で 30 分間攪拌した。反応液に水 (30 ml) を加えて希釈し、酢酸エチル (40 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-(4-ビフェニルメチルアミノ)-5-クロロ- $\alpha$ -(N-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)ベンジルアルコール (0.26 g) が無色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.466 (9H, s), 2.45-2.92 (2H, m), 3.40-3.70 (2H, m), 4.387 (2H, br), 4.610 (2H, s), 5.0-5.2 (1H, m), 6.004 (1H, s), 6.629 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.735 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.05-7.65 (13H, m).

(4) (3) で得られた化合物 (0.26 g) を酢酸エチル (10 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム (3 ml) を加えて攪拌しながら、塩化フマル酸モノエチルエステル (0.095 mg) を加えた。反応液を 20 分間攪拌した後、有機層を分離し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3,5-トランス-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(N-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル (0.28 g) が無色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.268 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.316 (9H, br), 2.50-3.50 (4H, m), 2.83 (1H, dd, J=5.4, 16.7 Hz), 4.17 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.341 (1H, d, J=17.0 Hz), 4.48 (1H, dd, J=5.4, 8.0 Hz), 4.592 (1H, d, J=17.0 Hz), 4.75 (1H, m), 5.545 (1H, s), 5.62-5.85 (1H, m), 6.462 (1H, s), 7.0-

7.7 (14H, m).

【0301】(5) (4) で得られた化合物 (0.28 g) のテトラヒドロフラン (5 ml) とメタノール (10 ml) 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム (3 ml) を加えて、60°C で 40 分間攪拌した。反応液を濃縮し、水 (10 ml) で希釈し、5%硫酸水素カリウムで中和し、酢酸エチル (30 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3,5-トランス-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(N-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 (0.2 g) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.375 (9H, br), 2.80-3.40 (4H, m), 2.88 (1H, dd, J=5.2, 16.8 Hz), 3.18 (1H, dd, J=8.0, 16.8 Hz), 4.341 (1H, d, J=16.8 Hz), 4.44 (1H, dd, J=5.4, 7.9 Hz), 4.596 (1H, d, J=16.8 Hz), 4.66-4.90 (1H, m), 5.550 (1H, s), 5.62-5.82 (1H, m), 6.475 (1H, s), 7.0-7.65 (14H, m).

(6) (5) で得られた化合物 (0.15 g) と 2-フルオロベンジルアミン (0.035 g) を、N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、シアノリン酸ジエチル (0.045 g)、ついでトリエチルアミン (0.05 g) を加えた。反応液を 30 分間攪拌した後、水 (20 ml) で希釈し、酢酸エチル (30 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物である、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(N-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.16 g) が無色結晶として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.369 (9H, br), 2.55-3.40 (2H, m), 2.75 (1H, dd, J=6.0, 14.6 Hz), 2.96 (1H, dd, J=7.0, 14.6 Hz), 4.25-4.85 (6H, m), 5.20 (1H, s), 5.55-5.80 (1H, m), 6.256 (1H, br), 6.43 (1H, br), 6.95-7.65 (18H, m).

融点: 125-127°C

【0302】実施例 240

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-5-(1,2,3,5-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 239 で得られた、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(N-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,4-

241

ーテトラヒドロイソキノリン-5-イル) - 7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.13 g) に 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (3 ml) を加えて 2 時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチル (30 ml) を加えて留去した。残留物から表題化合物 (0.1 g) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.10-1.17(2H, m), 2.508(2H, t, J=6.0Hz), 2.74(1H, dd, J=6.2, 14.4Hz), 2.96(1H, dd, J=7.0, 14.4Hz), 3.882(2H, s), 4.35-4.70(4H, m), 5.446(1H, s), 5.828(1H, d, J=14.4Hz), 6.15-6.35(1H, m), 6.464(1H, d, J=1.6Hz), 6.92-7.60(18H, m).

融点 (フリー体) : 184-185℃

#### 【0303】実施例 241

3, 5-トランス-N-イソプロピル-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例 4 (2) で得られた、3, 5-トランス-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 (0.11 g) とイソプロピルアミン (15 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液を 0℃ で撹拌しながら、シアノリン酸ジエチル (35 mg) とトリエチルアミン (22 mg) を加えた。反応液を室温で 20 分間撹拌した後、水 (20 ml) を加えて、酢酸エチル (30 ml) で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (0.12 g) が無色非結晶性固体として得られた。NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.126(3H, d, J=4.2Hz), 1.158(3H, d, J=4.2Hz), 1.439(9H, s), 2.621(1H, dd, J=6.0, 14.0Hz), 2.842(1H, dd, J=7.4, 14.0Hz), 4.221(2H, d, J=5.4Hz), 4.525(1H, dd, J=6.2, 7.3Hz), 4.65-4.85(1H, m), 4.936(1H, d, J=14.8Hz), 5.378(1H, s), 5.413(1H, d, J=14.8Hz), 6.495(1H, d, J=2.0Hz), 6.95-7.62(15H, m).

#### 【0304】実施例 242

3, 5-トランス-N-イソプロピル-1-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 241 で得られた化合物 (90 mg) の 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (2 ml) 溶液を 30 分間撹拌した後、濃縮し、残留物に酢酸エチル (10 ml) を加えて再び濃縮した。残留物から表題化合物 (72 mg) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.125(3H, d, J=4.0Hz), 1.158(3

242

H, d, J=4.0Hz), 2.631(1H, dd, J=6.2, 14.2Hz), 2.836(1H, dd, J=7.6, 14.2Hz), 3.798(2H, br), 4.526(1H, dd, J=6.6, 6.6Hz), 4.905(1H, d, J=14.6Hz), 5.383(1H, s), 5.440(1H, d, J=14.6Hz), 5.683(1H, d, J=8.0Hz), 6.515(1H, d, J=1.8Hz), 6.88-7.63(15H, m).

#### 【0305】実施例 243

N-[3, 5-トランス-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセチル]-ピロリジン実施例 4 (2) で得られた、3, 5-トランス-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 (0.11 g) とピロリジン (15 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液を 0℃ で撹拌しながら、シアノリン酸ジエチル (35 mg) とトリエチルアミン (30 mg) を加えた。反応液を室温で 20 分間撹拌した後、水 (20 ml) と酢酸エチル (30 ml) を加えて抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (0.15 g) が無色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.435(9H, s), 1.65-2.08(4H, m), 2.692(1H, dd, J=4.6, 16.0Hz), 3.05-3.65(6H, m), 4.225(2H, d, J=6.0Hz), 4.635(1H, dd, J=4.6, 8.7Hz), 4.68-4.83(1H, m), 4.892(1H, d, J=14.6Hz), 5.371(1H, s), 5.491(1H, d, J=14.6Hz), 6.485(1H, s), 6.88-7.63(15H, m).

#### 【0306】実施例 244

N-[3, 5-トランス-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセチル]-ピロリジン・塩酸塩実施例 243 で得られた化合物 (0.15 g) の 4 規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (2 ml) 溶液を 30 分間撹拌した後、濃縮し、残渣に酢酸エチル (20 ml) を加えて再び留去した。残留物から表題化合物 (65 mg) が無色非結晶性固体として得られた。NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.76-2.05(4H, m), 2.706(1H, d, J=4.8, 15.7Hz), 3.139(1H, dd, J=8.6, 15.7Hz), 3.33-3.63(4H, m), 3.791(2H, br), 4.640(1H, dd, J=4.8, 8.8Hz), 4.866(1H, d, J=14.6Hz), 5.379(1H, s), 5.513(1H, d, J=14.6Hz), 6.511(1H, br), 6.93-7.63(15H, m).

#### 【0307】実施例 245

3, 5-トランス-N-(2-メトキシフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例 4 (2) で得られた、3, 5-トランス-1-

243

(4-ビフェニルメチル) - 5 - (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 (0.3 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (3ml) 溶液に2-アニシジン (0.118 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (91mg)、4-ジメチルアミノピリジン (58mg) を加えて12時間撹拌した、反応液に酢酸エチル (30ml) を加えて希釈し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した、残留物から表題化合物 (0.29 g) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.43(9H, s), 2.89(1H, dd, J=6.8, 14.8Hz), 3.12(1H, dd, J=6.8, 14.6Hz), 3.76(3H, s), 4.16(2H, d, J=5.2Hz), 4.57(1H, d, J=6.8Hz), 4.68(1H, br), 4.91(1H, d, J=14.6Hz), 5.43(1H, s), 5.48(1H, d, J=14.6Hz), 6.49(1H, d, J=1.6Hz), 6.83-7.59(18H, m), 8.21(1H, s), 8.36(1H, dd, J=1.8, 7.6Hz),

## 【0308】実施例 246

3, 5-トランス-N-(2-メトキシフェニル) - 5 - (3-アミノメチルフェニル) - 1 - (4-ビフェニルメチル) - 7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例 245 で得られた化合物 (0.219 g) の酢酸エチル (1ml) 溶液に4規定塩化水素 (酢酸エチル溶液) (1ml) を加えて1時間撹拌した、反応液を濃縮し、残留物にエーテルを加えて沈殿させ、表題化合物 (0.172 g) が無色非結晶性固体として得られた、NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 2.89(1H, dd, J=7.4, 15.4Hz), 3.16(1H, dd, J=7.4, 15.4Hz), 3.80(3H, s), 4.07(2H, s), 4.55(1H, t, J=7.4Hz), 5.14(1H, d, J=15.6Hz), 5.40(1H, d, J=15.6Hz), 5.62(1H, s), 6.43(1H, d, J=2.0Hz), 6.88-7.71(18H, m), 7.95(1H, d, J=7.8Hz), 8.30(3H, br), 9.33(1H, s).

## 【0309】実施例 247

3, 5-トランス-N-シクロヘキシル-1-(4-ビフェニルメチル) - 5 - (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例 4 (2) で得られた、3, 5-トランス-1-(4-ビフェニルメチル) - 5 - (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 (0.3 g) とシクロヘキシルアミン (0.12 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (3ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (91mg) 及び4-ジメチルアミノピリジン (58mg) を加えて12時間撹拌

244

した、反応液に酢酸エチル (20ml) を加えて希釈し、水洗いし、硫酸マグネシウムで乾燥し、留去した、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 (34mg) が無色油状物で得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.06-1.37(5H, m), 1.44(9H, m), 1.62-1.94(4H, m), 2.62(1H, dd, J=6.0, 14.0Hz), 2.84(1H, dd, J=7.6, 14.0Hz), 3.65-3.72(1H, m), 4.21(2H, d, J=5.6Hz), 4.51(1H, dd, J=6.0, 7.6Hz), 4.74(1H, br), 4.91(1H, d, J=14.8Hz), 5.37(1H, s), 5.41(1H, d, J=14.8Hz), 5.37(1H, s), 5.41(1H, d, J=14.8Hz), 5.70(1H, d, J=7.6Hz), 6.49(1H, d, J=1.8Hz), 6.97-7.60(15H, m).

## 【0310】実施例 248

3, 5-トランス-N-シクロヘキシル-5-(3-アミノメチルフェニル) - 1 - (4-ビフェニルメチル) - 7-クロロ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 247 で得られた化合物 (34mg) の酢酸エチル (1ml) 溶液に、4規定塩化水素 (酢酸エチル) 溶液 (1ml) を加えて1時間撹拌した、反応液を濃縮し、残留物をエーテルで処理し、表題化合物 (28mg) が無色非結晶性固体で得られた。

NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 1.07-1.31(6H, m), 1.43-1.78(4H, m), 2.56(1H, dd, J=6.6, 15.4Hz), 2.72(1H, dd, J=6.6, 15.4Hz), 3.45-3.51(1H, m), 4.00-4.09(2H, m), 4.44(1H, t, J=6.6Hz), 5.10(1H, d, J=8.0, 15.4Hz), 5.37(1H, d, J=15.4Hz), 5.56(1H, s), 6.39(1H, d, J=1.8Hz), 7.11(1H, d, J=7.4Hz), 7.38-7.69(13H, m), 7.89(1H, d, J=7.6Hz), 8.30(3H, br).

## 【0311】実施例 249

3, 5-トランス-N-(チアゾール-2-イル) - 1 - (4-ビフェニルメチル) - 5 - (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

実施例 4 (2) で得られた、3, 5-トランス-1-(4-ビフェニルメチル) - 5 - (3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル) - 7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸 (0.2 g) と2-アミノチアゾール (63mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (2ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (73mg) と4-ジメチルアミノピリジン (40mg) を加えた、反応液を12時間撹拌した後、酢酸エチル (20ml) で希釈し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した、残留物から表題化合物 (144mg) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.42(9H, s), 3.02-3.23(2H, m), 4.22(2H, br), 4.60(1H, t, J=6.6Hz), 4.90(1H, d, J=14.6Hz), 5.22(1H, br), 5.42(1H, s), 5.50(1H, d, J=14.6Hz),

6.52(1H, s), 6.85(1H, br), 6.95(1H, d, J=3.2Hz), 7.09(1H, s), 7.25-7.59(14H, m), 11.19(1H, s).

# 【0312】実施例250

3,5-トランス-N-(チアゾール-2-イル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例249で得られた化合物(144mg)の酢酸エチル(1ml)溶液に4規定塩化水素(酢酸エチル溶液)

(1ml)を加えて1時間撹拌した、反応液を濃縮し、残留物をエーテルで処理し、表題化合物(120mg)が無色非結晶性固体で得られた。

NMR(DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 2.97(1H, d, J=5.4, 16.6Hz), 3.17(1H, dd, J=8.0, 16.6Hz), 4.01(2H, d, J=5.8Hz), 4.58(1H, dd, J=5.4, 8.0Hz), 5.14(1H, d, J=15.8Hz), 5.62(1H, s), 6.43(1H, d, J=1.8Hz), 7.12(1H, d, J=7.2Hz), 7.24(1H, d, J=3.6Hz), 7.44-7.80(15H, m), 8.41(3H, br).

# 【0313】実施例251

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

(1) 実施例1(2)で得られた、2-アミノ-5-クロロ-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)ベンジルアルコール(0.5g)と4-トリフルオロメチルベンズアルデヒド(0.28g)のメタノール(20ml)溶液に、酢酸(0.1g)とシアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.17g)を加えて60℃で40分間撹拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチル

(30ml)と水(20ml)を加えて抽出した、有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-クロロ-2-(4-トリフルオロメチルベンジルアミノ)-α-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)ベンジルアルコール(0.6g)が無色油状物で得られた。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.426(9H, s), 2.848(1H, d, J=3.6Hz), 4.18-4.37(4H, m), 4.767(1H, d, J=5.6Hz), 4.83-4.94(1H, m), 5.15-5.25(1H, m), 5.825(1H, d, J=3.0Hz), 6.419(1H, d, J=8.6Hz), 6.98-7.76(10H, m).

(2) (1)で得られた化合物(0.6g)の酢酸エチル(15ml)溶液に、1規定水酸化ナトリウム(5ml)を加えて、室温で撹拌しながら、塩化フマル酸モノ

エチルエステル(0.21g)の酢酸エチル(2ml)溶液を滴下した、反応液を20分間撹拌した後、有機層を分離し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をエタノール(20ml)に溶解し、炭酸カリウム(0.3g)を加えて60℃で40分間撹拌した。反応液を水(50ml)で希釈し、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、先に溶出される部分から、3,5-シス-5-(3-tert-ブトキシカル

ボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル(0.12g)が無色油状物で得られた。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.267(3H, t, J=7.2Hz), 1.429(9H, s), 2.871(1H, dd, J=5.4, 16.8Hz), 3.250(1H, dd, J=8.4, 16.8Hz), 3.790(1H, d, J=16.2Hz), 4.05-4.35(2H, m), 4.56-4.72(2H, m), 4.75-5.02(1H, m), 5.896(1H, s), 6.88-7.58(11H, m).

次に溶出される部分から、3,5-トランス-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸エチルエステル(0.36g)が無色油状物として得られた。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.259(3H, t, J=7.2Hz), 1.437(9H, s), 2.768(1H, dd, J=5.0, 16.9Hz), 3.154(1H, dd, J=8.8, 16.9Hz), 4.14(2H, q, J=7.2Hz), 4.306(2H, d, J=5.8Hz), 4.512(1H, dd, J=5.0, 8.8Hz), 5.109(1H, d, J=15.2Hz), 5.294(1H, d, J=15.2Hz), 5.416(1H, s), 6.546(1H, d, J=2.2Hz), 6.97-7.68(10H, m).

【0314】(3) (2)で得られたトランス体とシス体の混合物(0.42g)のテトラヒドロフラン(5ml)とメタノール(10ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム(3ml)を加えて60℃で40分間撹拌した。反応液を水(20ml)で希釈し、5%硫酸水素カリウム水溶液で中和し、酢酸エチル(40ml)で抽出した。有機層を水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3,5-トランス-5-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸(0.12g)が無色非結晶性固体で得られた。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.499(9H, s), 2.854(1H, dd, J=4.8, 17.0Hz), 3.05-3.32(1H, m), 4.309(2H, d, J=5.6Hz), 4.43-4.56(1H, m), 4.95-5.03(1H, m), 5.04-5.42(2H, m), 5.453(1H, s), 6.548(1H, br), 6.85-7.66(10H, m).

(4) (3)で得られた化合物(0.16g)と2-フルオロベンジルアミン(38mg)のN,N-ジメチル



247

ホルムアミド (4 ml) 溶液を 0℃ で攪拌しながら、シアノリン酸ジエチル (40 mg) とトリエチルアミン (35 mg) を加えた。反応液を室温で 20 分間攪拌した後、酢酸エチル (20 ml) で希釈し、5% 硫酸水素カリウム水溶液で洗浄後、水洗いし、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物である、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-tert-ブチルカルボニルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド (0.11 g) が無色結晶として得られた。NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.446 (9H, s), 2.708 (1H, dd, J=5.6, 14.6 Hz), 4.277 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.37-4.62 (3H, m), 4.75-4.93 (1H, m), 5.027 (1H, d, J=14.8 Hz), 5.335 (1H, d, J=14.8 Hz), 5.372 (1H, s), 6.14-6.27 (1H, m), 6.524 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.93-7.65 (14H, m)。

融点: 100-101℃

#### 【0315】実施例 252

3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-1-(4-トリフルオロベンジル)-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

実施例 251 で得られた化合物 (70 mg) に 4 規定塩化水素 (酢酸エチル) 溶液 (2 ml) を加えて、30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に酢酸エチル (20 ml) を加えた留去した。残留物をエーテルで処理し、表題化合物 (70 mg) が無色非結晶性固体として得られた。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.45-2.65 (2H, m), 2.728 (1H, d, J=5.6, 14.7 Hz), 3.851 (2H, br), 4.33-4.62 (3H, m), 4.995 (1H, d, J=15.8 Hz), 5.339 (1H, d, J=15.8 Hz), 5.362 (1H, s), 6.37-6.47 (1H, m), 6.526 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.85-7.63 (14H, m)。

【0316】以下に本発明化合物の薬理作用を具体的に示すが、これらに限定されるものではない。なお、大腸菌を用いての遺伝子操作法は、モレキュラー・クローニング (Molecular Cloning, T. Mariatis ら)、1989 年度版に記載の方法に従った。

(1) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ 1 (SSTR1) DNA のクローニング

公知のヒト・SSTR1 cDNA の塩基配列 [プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci., US A), 89 巻、251-255 頁、1992 年] に基づき、DNA オリゴマー S1-1 及び S1-2 を合成した。S1-1 の配列は、5'-GGTCGACCTCAGCTAGGATGTTCCCAATG-3' (配列番号: 1) であり、S1-2 の配列は、5'-GGTC

248

GACCCGGGCTCAGAGCGTCGTGAT-3' (配列番号: 2) である。鋳型としては、ヒト染色体 DNA (クロンテック社、カタログ番号 CL6550-1) を用いた。該 DNA 0.5 ng に前記の DNA オリゴマーをそれぞれ 25 pmol 加え、Pfu DNA ポリメラーゼ (ストラタジーン (株)) 2.5 単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、該 Pfu DNA ポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃ で 1 分間、63℃ で 1 分間、75℃ で 2 分間を 1 サイクルとして、35 サイクル繰り返した。反応液を 1% アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約 1.2 kb) の DNA 断片が特異的に増幅されていた。該 DNA 断片をアガロースゲルから常法に従って回収し、HincII サイトで開裂した pUC18 に接続し、コンピテントセルであるエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109 に形質転換した。該 DNA 断片を含むプラスミドを有する形質転換体を選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置 ALF DNA シーケンサー (ファルマシア社製造) で挿入 DNA 断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記の文献に記載された配列と完全に一致した。

(2) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ 1 (SSTR1) DNA の発現プラスミドの構築 CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞での発現ベクターとしては、pAKKO-111 を用いた。pAKKO-111 は次のように構築した。特開平 5-076385 号公報に記載の pTB1417 から HindIII 及び ClaI 処理によって SRα プロモーター及び polyA 付加シグナルを含む 1.4 kb の DNA 断片を得た。また、pTB348 [バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.), 128, 256-264 頁、1985 年] から ClaI 及び SalI 処理によりジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) 遺伝子を含む 4.5 kb の DNA 断片を得た。これらの DNA 断片を T4 ポリメラーゼ処理により末端を平滑末端にした後、T4 リガーゼにより連結し、pAKKO-111 プラスミドを構築した。次に前記 (1) で得られたヒト・SSTR1 DNA 断片を有するプラスミド 5 μg を制限酵素 SalI で消化した後、1% アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR1 をコードする 1.2 kb の DNA 断片を回収した。そして、前記の発現ベクター pAKKO-111 (5.5 kb) 1 μg を SalI で消化し、ヒト・SSTR1 DNA 断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と 1.2 kb の DNA 断片を T4 DNA リガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌 JM109 に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR1 DNA 断片がプロモ-

ターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR1を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ JM109/pA-1-11-SSTR1と表示する。

【0317】(3) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1) DNAのCHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞1X10<sup>6</sup>細胞を、直径8cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むDMEM 12培地で24時間培養し、この細胞に前記(2)で得たヒト・SSTR1 cDNA発現プラスミド1 pA-1-11-SSTR1、10μgをリン酸カルシウム法 (セル フェクト トランスフェクション キット; ファルマシア (Cell Phect Transfection Kit; Pharmacia)) で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、DHFR<sup>+</sup>細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、ソマトスタチン蛋白質活性を以下の方法で測定した。ヒト・SSTR cDNA発現細胞株を測定用緩衝液 [50mMのトリス塩酸、1mMのEDTA、5mMの塩化マグネシウム、0.1%のBSA、0.2mg/mlのバシトラシン、10μg/mlのロイペプチン、1μg/mlのペプスタチン、200units/mlのアプロチニン (pH7.5)] で希釈し、細胞数を200μl当たり2X10<sup>4</sup>個に調整した。200μlをチューブに分注し、5nM [<sup>125</sup>I]-ソマトスタチン-14 (2000Ci/mmol, アマシャム (Amersham)) 2μlを添加し、25℃、60分間インキュベーションした。また、非特異的結合量 (NSB) を測定するために、ソマトスタチン-14 (10<sup>-4</sup>M) 2μlを加えたチューブもインキュベーションした。洗浄用緩衝液 [50mMのトリス塩酸、1mMのEDTA、5mMの塩化マグネシウム (pH7.5)] (1.5ml) を添加し、GF/Fガラス繊維ろ紙 (Whatman社) でろ過、さらに同緩衝液 (1.5ml) で洗浄した。ろ紙の [<sup>125</sup>I] をγ-カウンターで測定した。このようにして、ソマトスタチン結合性の高い細胞株、SSTR1-8-3を選択した。

【0318】(4) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2 (SSTR2) DNAのクローニング  
公知のヒト・SSTR2 cDNAの塩基配列 [プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci., USA), 89巻、251-255頁、1992年] に基づき、DNAオリゴマーPT-1及びPT-2を合成した。PT-1の配列は、5'-GGTCGACACCA TGGACATGGCGGATGAG-3' (配列番号: 3) であり、PT-2の配列は、5'-GGTCG ACAGTTTCAGATACTGGTTTGG-3' (配列番号: 4) である。

ヒト下垂体cDNA (クロンテック社、カタログ番号7173-1) を鋳型として用いた。該cDNA 1ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25pmol加え、Taq DNAポリメラーゼ (宝酒造(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、前記Taq DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で30秒間、52℃で20秒間、72℃で60秒間を1サイクルとして、30サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.1kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法に従って回収し、Hinc IIサイトで開裂したpUC118に接続し、コンピテントセルであるエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を2株 (No. 5及びNo. 7) 選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置373ADNAシーケンサー (アプライド バイオシステム社製) で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、No. 5株のSalI-BstPI間の770ベース断片の配列中に点変異が1ヶ所確認され、No. 7株のBstPI-SalI間の360ベース断片の配列中に点変異が1ヶ所確認された。そこで、No. 5株のBstPI-SalI断片及びNo. 7株のBstPI-SalIを除いた残りの断片を、アガロース電気泳動で精製し、これらをライゲーション反応で繋げたプラスミドを構築した。本プラスミドの挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

【0319】(5) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2 (SSTR2) DNAの発現プラスミドの構築

CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(4)で得られたヒト・SSTR2 cDNA断片を有するプラスミド5μgを制限酵素SalIで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR2をコードする1.1kbのDNA断片を回収した。そして、前記発現ベクターpAKKO-111 (5.5kb) 1μgをSalIで消化し、ヒト・SSTR2 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.1kbのDNA断片をT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR2 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpAC01を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109/pAC01と表示する。

(6) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイ

ブ2 (SSTR2) DNAのCHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞1×10<sup>6</sup>細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(5)で得たヒト・SSTR2 cDNA発現プラスミド pAC01、10 μgをリン酸カルシウム法 (Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia) で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、DHFR<sup>+</sup>細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、ヒト・SSTR2を高発現する細胞株、SSTR2-HS5-9を選択した。

【0320】(7) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNAのクローニング  
公知のヒト・SSTR3 cDNAの塩基配列 [モレキュラーエンドクリノロジー (Mol. Endocrinol.), 6巻, 2136-2142頁, 1992年] に基づき、DNAオリゴマー、S3-1及びS3-2を合成した。S3-1の配列は、5'-GGTCGACCTCAACCATGGACATGCTTCATC-3' (配列番号: 5) であり、S3-2の配列は、5'-GGTCGACTTCCCCAGGCCCTACAGGTA-3' (配列番号: 6) である。鋳型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550-1) を用いた。該DNA 0.5 ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、Pfu DNAポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、Pfu DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、63℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.3 kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

(8) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNAの発現プラスミドの構築  
CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(7)で得られたヒト・SSTR3 DNA断片を有するプラスミド5 μgを制限酵素Sal Iで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR3をコードする1.3 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1 μgをSal Iで消化し、ヒト・SSTR3 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクターと1.3 kbのDNA断片とをT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM

109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR3 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR3を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109/pA-1-11-SSTR3と表示する。

【0321】(9) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNAのCHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞1×10<sup>6</sup>細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(5)で得たヒト・SSTR3 DNA発現プラスミド pA-1-11-SSTR3、10 μgをリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、DHFR<sup>+</sup>細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記(3)記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR3-15-19を選択した。

(10) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (SSTR4) DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR4 DNAの塩基配列 [プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci., USA), 90巻, 4196-4200頁, 1993年] に基づき、DNAオリゴマー、S4-1及びS4-2を合成した。S4-1の配列は、5'-GGCTCGAGTCACCATGAGCGCCCCCTCG-3' (配列番号: 7) であり、S4-2の配列は、5'-GGGCTCGAGCTCCTCAGAAGGTGGTGG-3' (配列番号: 8) である。鋳型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550-1) を用いた。該DNA 0.5 ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、Pfu DNAポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、Pfu DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、66℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.2 kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。前記(1)記載の方法により該DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

【0322】(11) ヒト・ソマトスタチンレセプター

蛋白質サブタイプ 4 (SSTR4) DNA の発現プラスミドの構築

CHO 細胞での発現ベクターとしては、前記 (2) 記載の pAKKO-111 を用いた。前記 (10) で得られたヒト・SSTR4 DNA 断片を有するプラスミド 5  $\mu$ g を制限酵素 XhoI で消化した後、1% アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR4 をコードする

1.2 kb の DNA 断片を回収した。そして、前記の発現ベクター pAKKO-111 (5.5 kb) 1  $\mu$ g を SalI で消化し、ヒト・SSTR4 DNA 断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と 1.2 kb の DNA 断片とを T4 DNA リガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌 JM109 に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR4 DNA 断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミド pA1-11-SSTR4 を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109/pA-1-11-SSTR4 と表示する。

(12) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ 4 (SSTR4) DNA の CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞 1X10<sup>6</sup> 細胞を、直径 8 cm のシャーレを用いて、10% ウシ胎児血清を含むハム F12 培地で 24 時間培養し、この細胞に前記 (8) で得たヒト・SSTR4 DNA 発現プラスミド pA-1-11-SSTR4、10  $\mu$ g をリン酸カルシウム法で導入した。導入 24 時間後、培地を 10% 透析ウシ胎児血清を含む DMEM 培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、DHFR<sup>+</sup> 細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記 (3) 記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR4-1-2 を選択した。

【0323】(13) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ (SSTR5) DNA のクローニング 公知のヒト・SSTR5 cDNA の塩基配列 [Biochem. Biophys. Res. Commun., 195 巻, 844-852 頁, 1993 年] に基づき、DNA オリゴマー、S5-1 及び S5-2 を合成した。S5-1 の配列は、5'-GGTCGACCACCATGGAGCCCCCTGTTCCC-3' (配列番号: 9) であり、S5-2 の配列は、5'-CCGTCGACACTCTCACAGCTTGCTGG-3' (配列番号: 10) である。鋳型としては、ヒト染色体 DNA (クロンテック社、カタログ番号 CL6550-1) を用いた。該 DNA 0.5 ng に前記 DNA オリゴマーをそれぞれ 25 pmol 加え、Pfu DNA ポリメラーゼ (ストラタジーン (株)) 2.

5 単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、Pfu DNA ポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃ で 1 分間、66℃ で 1 分間、75℃ で 2 分間を 1 サイクルとして、35 サイクル繰り返した。反応液を 1% アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約 1.1 kb) の DNA 断片が特異的に増幅されていた。前記 (1) 記載の方法により該 DNA 断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

【0324】(14) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ 5 (SSTR5) DNA の発現プラスミドの構築

CHO 細胞での発現ベクターとしては、前記 (2) 記載の pAKKO-111 を用いた。前記 (13) で得られたヒト・SSTR5 DNA 断片を有するプラスミド 5  $\mu$ g を制限酵素 SalI で消化した後、1% アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR5 をコードする

1.1 kb の DNA 断片を回収した。そして、前記の発現ベクター pAKKO-111 (5.5 kb) 1  $\mu$ g を SalI で消化し、ヒト・SSTR5 DNA 断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と 1.1 kb の DNA 断片とを T4 DNA リガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌 JM109 に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR5 DNA 断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミド pA1-11-SSTR5 を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109/pA-1-11-SSTR5 と表示する。

【0325】(15) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ 5 (SSTR5) DNA の CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr<sup>-</sup>) 細胞 1X10<sup>6</sup> 細胞を、直径 8 cm のシャーレを用いて、10% ウシ胎児血清を含むハム F12 培地で 24 時間培養し、この細胞に前記 (11) で得たヒト・SSTR5 cDNA 発現プラスミド pA-1-11-SSTR5、10  $\mu$ g をリン酸カルシウム法で導入した。導入 24 時間後、培地を 10% 透析ウシ胎児血清を含む DMEM 培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、DHFR<sup>+</sup> 細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記 (3) 記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR5-3-2-4 を選択した。

【0326】実験例 1 ヒトソマトスタチンレセプターを含有する CHO 細胞膜画分の調製

ヒトソマトスタチンレセプター発現 CHO 細胞株、SS

255

TR1-8-3、SSTR2-HS5-9、SSTR3-15-19、SSTR4-1-2、あるいはSSTR5-32-4 (10<sup>8</sup>個) を5mM EDTAを添加したリン酸緩衝生理食塩水 (PBS-EDTA) に浮遊させ遠心した。細胞のペレットに細胞用ホモジネートバッファ (10mM NaHCO<sub>3</sub>、5mM EDTA、pH=7.5) を10ml加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400xgで15分遠心して得られた上清をさらに、100,000xgで1時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を2mlのアッセイバッファ (25ml トリス塩酸、1ml EDTA、0.1% BSA (ウシ血清アルブミン)、0.25ml PMSF、1μg/ml ペプスタチン、20μg/ml ロイペプチン、10μg/ml フォスフォラミドン、pH=7.5) に懸濁し、100,000xgで1時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び20mlのアッセイバッファに懸濁し、分注して、-80℃で保存し、使用の都度解凍して用いた。

#### 【0327】実験例2 <sup>125</sup>I-ソマトスタチン結合阻害率の測定

実施例1で調製した膜画分をアッセイバッファで希釈して、3μg/mlとし、チューブに173μlずつ分注した。DMSOに溶解した化合物2μlと、200pM

ヒト・ソマトスタチン受容体に対する反応性 (IC<sub>50</sub>値, μM)

	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
実施例5の化合物	1	0.1	0.003	0.3	0.0007
実施例25の化合物	8	6	0.3	4	0.007
実施例26の化合物	10	>10	7	4	0.6
実施例87の化合物	0.8	0.8	0.02	0.3	0.001
実施例91の化合物	>1	>1	0.04	1	0.007
実施例93の化合物	0.9	0.5	0.004	0.2	0.009
実施例102の化合物	>1	0.06	0.08	0.3	0.0001

#### 【0328】実験例3 ヒトソマトスタチンレセプター発現CHO細胞におけるフォルスコリン刺激cAMP蓄積に対する阻害作用

細胞内アデノシン3', 5'-リン酸 (cAMP) 蓄積量を測定するため、参考例2-3、参考例3-3、参考例4-3及び参考例5-3に記載のヒトソマトスタチンレセプター発現細胞株、それぞれSSTR2-HS5-9、SSTR3-15-19、SSTR4-1-2、及びSSTR5-32-4を24穴プレートにコンフルエントになるまで増殖させた。該細胞を1mlの培地A [ダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM)、20mM 2-(4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル)エタンサルホン酸 (HEPES) (pH7.5)、0.2%牛血清アルブミン、0.2mM 3-イソブチル-1-メチルキサンチン (IBMX)] で2回洗浄した後、400μlの培地Aを各穴に加え、37℃で

256

の放射標識化ソマトスタチン (<sup>125</sup>I-ソマトスタチン: アマシャム社製) 25μlとを同時に添加した。最大結合量を測定するために、DMSO2μlと、200pMの<sup>125</sup>I-ソマトスタチン25μlとを添加した反応液を調製した。また、非特異的結合を測定するために、DMSOに溶解した100μMのソマトスタチン2μlと、200pMの<sup>125</sup>I-ソマトスタチン25μlとを添加した反応液も同時に調製した。25℃で60分反応させた後、ポリエチレンイミン処理したワットマングラスフィルター (GF-B) を用いて反応液を吸引ろ過した。ろ過後、γ-カウンターを用いてろ紙に残った<sup>125</sup>I-ソマトスタチンの放射活性を測定した。式

$$PBM = (B - NSB) / (B_0 - NSB) \times 100$$

(PBM: Percent Maximum Binding、B: 化合物を加えたときの放射活性、B<sub>0</sub>: 最大結合放射活性、NSB: 非特異結合放射活性) を計算して、各被検物質の結合率 (%) を求めた。また、被検物質の濃度変化させて結合率を求め、50%結合を阻害する被検物質の濃度 (IC<sub>50</sub>値) をHillプロットより算出した。上記の方法で調べた化合物の各ヒト・ソマトスタチン受容体に対する反応性 (IC<sub>50</sub>値, μM) を〔表5〕に示す。

#### 【表5】

1時間インキュベートした。50μlの実施例5及び実施例102の化合物の溶液 (終濃度の10倍濃度になるように培地Aで希釈したもの) と50μlのフォルスコリン溶液 (終濃度10μM) を各穴に加え、37℃で30分間インキュベートした。細胞を1mlの培地Aで2回洗浄した後、500μlの培地Aと100μlの20%過塩素酸水溶液を各穴に加え、20分間4℃で静置することにより細胞を溶解した。この溶解液をエッペンドルフチューブに移し、遠心分離 (15,000rpm、10分間) し、上清液500μlを別のエッペンドルフチューブに移して1.5M塩化カリウムを含む60mM HEPES水溶液で中和した。この抽出液中に含まれるcAMPの量をアマシャム社製のキット (cAMP EIAシステム) を用いて測定した。これらの結果 (ED<sub>50</sub>値, nM) を〔表6〕に示す。

#### 【表6】

## ヒトソマトスタチンレセプター発現CHO細胞におけるフォルスコリン

## 刺激 c AMP 蓄積に対する化合物の阻害作用

	ED <sub>50</sub> 値, nM			
	SSTR 2	SSTR 3	SSTR 4	SSTR 5
実施例 5 の化合物	300	2	200	0.7
実施例 102 の化合物	200	0.3	100	0.3

以上の結果から、実施例 5 の化合物及び実施例 102 化合物がヒトソマトスタチンレセプターに対してアゴニスト作用を有することが明らかとなった。

【0329】実験例 4 ラット下垂体前葉初代培養細胞による成長ホルモン (GH) の分泌抑制

ウィスターラット (8 週齢、雄性) 40 匹を無麻酔下に断頭し、摘出した下垂前葉を、緩衝液 A [137mM 塩化ナトリウム、5mM 塩化カリウム、0.7mM リン酸水素二ナトリウム、25mM 2- [4- (2-ヒドロキシエチル) -1-ピペラジニル] エタンスルホン酸 (HEPES) (pH 7.3)、50 µg/ml 硫酸ゲンタマイシン] の入ったシャーレに入れ、緩衝液 A で 1 回洗浄した。これをはさみで 4 分割し、さらに 2 回洗浄した後、下垂体片を 30ml の酵素液 I [0.4% コラーゲナーゼ A (ペーリンガー・マンハイム社)、0.4% ウシ血清アルブミン、10 µg/ml デオキシリボヌクレアーゼ I (シグマ社)、0.2% グルコースを含む緩衝液 A] 中で振とうしながら 37℃ で 1 時間インキュベートした。組織片を駒込ピペットで分散させ、遠心分離 (480 × g, 6 分間) し、上清を除去した。沈澱を 30ml の酵素液 II [0.25% パンクレアチン (シグマ社) を含む緩衝液 A] に懸濁し、37℃ で 8 分間振とうしながらインキュベートした。2ml のウシ胎仔血清を添加し、再び遠心分離 (480 × g, 6 分間) した後、上清を除去した。沈澱に 10ml の培地 I [10% ウシ胎仔血清、20mM HEPES (pH 7.3)、50 U/ml ペニシリン G、50 µg/ml ストレプトマイシンを含むダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM)] を加え懸濁し、ナイロンメッシュを用いて濾過した。10ml の培地 I でさらに 2 回洗浄した後、細胞数を測定し、細胞を 1.5 × 10<sup>5</sup> 個/ml になるように培地 I に浮遊させた。細胞浮遊液を 1ml ずつ 24 穴プレートの各穴に分注し、炭酸ガス培養液中で 5% CO<sub>2</sub> - 95% 空気下、37℃ で 3 日間培養した。1ml の培地 II (10% ウシ胎仔血

清の代わりに 0.2% ウシ血清アルブミンを含む培地 I) で 2 回細胞を洗浄した後、1ml の培地 II を加えて 1 時間培養した。培養上清を除去し、0.8ml の培地 II を 24 穴プレートの各穴に加えた。終濃度の 10 倍濃度になるように培地 II で希釈したソマトスタチン-14 (SS-14) 又は実施例 5 の化合物又は実施例 102 の化合物 0.1ml と 10 nM 成長ホルモン放出ホルモン (GHRH) 0.1ml とを添加した。37℃ で 3 時間培養後、培養上清 0.6ml を回収し、1000 × g, 8 分間、遠心分離して上清を集めた。上清中の GH の濃度をアマーシャム社製のラジオイムノアッセイ (RIA) キットを用いて測定した。ラット下垂体前葉初代培養細胞による GH の分泌量は添加した、実施例 5 の化合物及び実施例 102 の化合物の濃度に依存して減少した。そのときの ED<sub>50</sub> 値は、実施例 5 の化合物で 8 nM、実施例 102 の化合物で 10 nM と求められた。以上の結果から実施例 5 の化合物及び実施例 102 の化合物はラット下垂体前葉初代培養細胞からの GH 分泌を抑制する作用を有することが明らかとなった。

【0330】実験例 5 SD ラットを用いた GH 分泌抑制試験

30 雄性 SD 系ラット (11 週令) を化合物投与群 (n = 5) と対照群 (n = 4) の 2 群に分け、化合物投与群には 3mg/kg/5ml の実施例 5 の化合物を 0.5% メチルセルロース生理食塩水溶液として、対照群には 5ml/kg の 0.5% メチルセルロース生理食塩水を、いずれも腹腔内に投与した。投与 4 時間後に無麻酔下、断頭により全採血し、4℃、2500 rpm で 30 分間遠心して得た血漿を 1ml ずつ分注して -20℃ に保存した。血漿中の GH 濃度はラット GH [<sup>125</sup>I] アッセイシステム (アマーシャム) を用いる RIA によって測定した。結果を [表 7] に示す。

【表 7】

	血漿 GH 濃度 (ng/ml)
	平均 ± 標準偏差
対照群 (n = 4)	92.0 ± 56.0
実施例 5 の化合物対照群 (n = 5)	11.2 ± 6.5

実施例 5 の化合物投与群では、血漿 GH 濃度が有意に減少しており (p < 0.05)、実施例 5 の化合物がラッ

トにおいて、GH 分泌抑制活性を有することが明らかとなった。

259

# 【0331】実験例 6 SDラットを用いたインスリン分泌抑制試験

グルコース刺激後のインスリン分泌に対する実施例 5 の化合物の抑制作用を調べるため、グルコースと実施例 5 の化合物を同時に静脈投与したのち経時的に採血し、RIA により血漿中のインスリン濃度を測定した。雄性 SD 系ラット (8 週令、n=3) は体重測定後、50mg/kg のペントバルビタールを腹腔内投与することにより麻酔した。血液凝固阻止剤として、30mg EDTA を 50000unit/ml のトラジロール (バイエル) 300μl に溶解し、採血用のエッペンドルフチューブにあらかじめ 3μl ずつ分注した。ラット固定器にラットを固定後、頸部を開き、一方の頸静脈より 25G の注射針を用いて 100μl の前採血を行った。対照投与群 [グルコース (-)] には、5%プロピレングリコール、30%ヒドロキシプロピルーβ-シクロデキストリン (hydroxypropyl-β-cyclodextrin) の生理食塩水のみを用い、対照投与群 [グルコース (+)] には、5%プロピレングリコール、30%ヒドロキシプロピルーβ-シクロデキストリンの生理食塩水に 300mg/kg/ml となるようグルコースを溶解したものを用いた。一方、化合物投与群用 [化合物 (+)] には、5%プロピレングリコール、30%ヒドロキシプロピルーβ-シクロデキストリンの生理食塩水に 300mg/kg/ml のグルコース及び 0.003、0.03、0.3 又は 3mg/kg/ml となるよう実施例 5 の化合物を溶解した。採血に用いていない側の頸静脈より、前記のように調製したグルコースと化合物又はグルコースのみを静注し、1、2、4、6、8、10 分後に 100μl ずつ採血した。採血後の血液は、4℃で 10000 回転、15 分間遠心したのち、上清を -20℃で保存した。血漿中のインスリン濃度の測定

配列:

GGTCGACCTC AGCTAGGATG TTCCCAATG

## 【0334】配列番号: 2

配列の長さ: 28

配列の型: 核酸

配列:

GGTCGACCCG GGCTCAGAGC GTCGTGAT

## 【0335】配列番号: 3

配列の長さ: 28

配列の型: 核酸

配列:

GGTCGACACC ATGGACATGG CGGATGAG

## 【0336】配列番号: 4

配列の長さ: 26

配列の型: 核酸

配列:

GGTCGACAGT TCAGATACTG GTTTGG

## 【0337】配列番号: 5

配列の長さ: 30

260

は、ラットインスリン [<sup>125</sup>I] アッセイシステム (アマシヤム) を用いる RIA により行った。25 倍希釈したラット血漿を各サンプルそれぞれ 50μl ずつ 2 本のチューブに分注し、1 次抗体 50μl 及び [<sup>125</sup>I] ラットインスリン 50μl を加え、撹拌した。同様の操作を行った標準ラットインスリンの希釈系列とともに、室温で 4 時間静置した後、2 次抗体 125μl を加えた。撹拌して、室温で 10 分間静置したのち、4℃、3000rpm で 10 分間遠心し、上清をデカンテーション後、チューブ内壁に残った水滴を綿棒で除き、ガンマカウンターにて計数した。血漿インスリン濃度はグルコース投与により上昇するが、化合物をグルコースと同時に投与することにより、インスリン濃度の上昇が用量依存的に抑制され、50%阻害の用量は、約 0.03mg/kg であることが分った。以上の結果から、実施例 5 の化合物はラットインスリン分泌を抑制する作用を有することが明らかとなった。

## 【0332】

【発明の効果】本発明の化合物 (I) 又はその塩は、優れたソマトスタチン受容体作動作用を有し、かつ低毒性であるので、この作用に関連する疾患の安全な予防・治療薬となり得る。

## 【0333】

### 【配列表】

配列番号: 1

配列の長さ: 30

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直鎖状

配列の種類: 他の核酸 (合成 DNA)

30

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直鎖状

配列の種類: 他の核酸 (合成 DNA)

28

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直鎖状

配列の種類: 他の核酸 (合成 DNA)

28

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直鎖状

配列の種類: 他の核酸 (合成 DNA)

26

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

50

261		262
トポロジー：直鎖状		配列の種類：他の核酸（合成DNA）
配列： GGTCGACCTC AACCATGGAC ATGCTTCATC		30
【0338】配列番号：6		鎖の数：一本鎖
配列の長さ：29		トポロジー：直鎖状
配列の型：核酸		配列の種類：他の核酸（合成DNA）
配列： GGTCGACTTT CCCAGGCCCTACAGGTA		2
9		
【0339】配列番号：7	10	鎖の数：一本鎖
配列の長さ：28		トポロジー：直鎖状
配列の型：核酸		配列の種類：他の核酸（合成DNA）
配列： GGCTCGAGTC ACCATGAGCG CCCCTCG		28
【0340】配列番号：8		鎖の数：一本鎖
配列の長さ：27		トポロジー：直鎖状
配列の型：核酸		配列の種類：他の核酸（合成DNA）
配列： GGGCTCGAGC TCCTCAGAAG GTGGTGG		27
【0341】配列番号：9	20	鎖の数：一本鎖
配列の長さ：28		トポロジー：直鎖状
配列の型：核酸		配列の種類：他の核酸（合成DNA）
配列： GGTCGACCAC CATGGAGCCC CTGTTCCC		28
【0342】配列番号：10		鎖の数：一本鎖
配列の長さ：26		トポロジー：直鎖状
配列の型：核酸		配列の種類：他の核酸（合成DNA）
配列： CCGTCGACAC TCTCACAGCT TGCTGG		26

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
C 0 7 D 413/04	3 3 3	C 0 7 D 413/04	3 3 3
413/06	2 0 9	413/06	2 0 9
	2 1 1		2 1 1
	2 1 3		2 1 3
	3 0 7		3 0 7
	3 3 3		3 3 3